

# Laparoscopische antirefluxchirurgie of esomeprazol voor chronische refluxziekte?

- **Klinische vraag** Is er na drie jaar een verschil in effectiviteit en veiligheid tussen laparoscopische antirefluxchirurgie en chronisch gebruik van esomeprazol bij patiënten met chronische gastro-oesofageale reflux?
- **Achtergrond** De laparoscopische Nissen-fundoplicatie verdrievoudigde het aantal refluxingrepen in de Verenigde Staten<sup>1</sup>. De techniek was niet gestandaardiseerd en weinig studies hebben de effectiviteit en de veiligheid van laparoscopische refluxchirurgie onderzocht op lange termijn.

**Analyse**  
M. Van de  
Castele

## Referentie

Lundell L, Attwood S, Ell C, et al; LOTUS trial collaborators. 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* 2008;57:1207-13.

## Bestudeerde populatie

- 554 tweede- tot derdelijnspatiënten van gemiddeld 45 jaar met chronische gastro-oesofageale reflux, bevestigd door endoscopie en 24 h pH-metrie, zonder of hoogstens met milde refluxklachten en oesofagitis ≤ graad B na drie maanden behandeling met 40 mg esomeprazol (run-in fase)
- alle basiskenmerken waren gelijk verdeeld tussen de twee onderzoeksgroepen: 75% mannen; gemiddelde BMI 27 kg/m<sup>2</sup>; Barrett-mucosa bij ongeveer 10% van de patiënten
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van heekkunde ter hoogte van slokdarm-maag-duodenum, Zollinger-Ellison syndroom, achalasia, sclerodermie, inflammatoire darmziekte, Barrett-mucosa met dysplasie, belangrijke co-morbiditeit, vermoeden van slechte therapietrouw.

## Onderzoeksopzet

- multicenter, **open-label**, gerandomiseerd onderzoek
- interventie: drie jaar behandeling met 20 tot 40 mg esomeprazol (n=266) per dag of laparoscopische refluxchirurgie door een gespecialiseerd chirurg op gestandaardiseerde manier uitgevoerd (n=288)
- follow-up: pyrosis, zure regurgitatie, dysfagie en andere gastro-intestinale klachten om de 6 maanden; levenskwaliteit om het jaar; endoscopische bevindingen na 1 en na 3 jaar.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tot therapiefalen
  - therapiefalen in de esomeprazolgroep gedefinieerd als onvoldoende controle van pyrosis en zure regurgitatie ondanks zestien weken esomeprazol 40 mg één maal per dag of 20 mg twee maal per dag
  - therapiefalen in de chirurgiegroep gedefinieerd als gedurende minstens vier weken nood aan maagzuurremmers om refluxklachten te controleren; peri- of postoperatief (30 dagen) overlijden; postoperatieve complicatie waar

voor verdere behandeling noodzakelijk (zoals dysfagie); heroperatie

- secundaire uitkomstmaten: ernst van refluxklachten, levenskwaliteit volgens QOLRAD (quality of life in reflux and dyspepsia) en GRS (gastrointestinal symptom rating scale)
- zowel **intention to treat** (ITT) als **per protocol** (PP) analyse.

## Resultaten

- studie-uitval: 22% in de esomeprazol- versus 29% in de chirurgiegroep
- primaire uitkomstmaat: volgens ITT-analyse: geen verschil in tijd tot therapiefalen tussen beide groepen; 93% van de esomeprazolgroep versus 90% van de chirurgiegroep refluxvrij na 3 jaar (p=0,25); volgens PP-analyse: 95% van de esomeprazolgroep versus 90% van de chirurgiegroep refluxvrij na 3 jaar (p=0,045)
- secundaire uitkomstmaten: gedurende drie jaar significant meer (milde) pyrosis doch minder (milde) dysfagie en flatulentie (telkens p<0,001) in de esomeprazol- versus de chirurgiegroep; significant meer verbetering van voedsel- en drankiname, vitaliteit en reflux in de chirurgie- versus de esomeprazolgroep (p<0,001)
- ernstige ongewenste effecten: 21% in de chirurgie- versus 14% in de esomeprazolgroep.

## Besluit van de auteurs

In deze drie jaar durende studie bleek laparoscopische refluxchirurgie even effectief en veilig te zijn als chronisch gebruik van esomeprazol om refluxklachten te controleren.

**Financiering:** AstraZeneca

**Belangenvermenging:** twee van de zeven auteurs zijn werknemers van AstraZeneca. Eén van hen hield zich vooral bezig met de statistische aspecten van de studie. De andere auteurs melden belangenconflicten met AstraZeneca en met andere farmaceutische firma's.

1. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1392-1413.
2. Smith CD. Antireflux surgery. *Surg Clin North Am* 2008;88:943-58.
3. Attwood SE, Lundell L, Ell C, et al; LOTUS Trial Group. Standardization of surgical technique in antireflux surgery: the LOTUS Trial experience. *World J Surg* 2008;32:995-8.
4. Attwood SE, Lundell L, Hatlebakk JC, et al. Medical or surgical management of GERD patients with Barrett's esophagus: the LOTUS trial 3-year experience. *J Gast Surg* 2008;12:1646-54.
5. Anvari M, Allen C. Five-year comprehensive outcomes evaluation in 181 patients after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Am Coll Surg* 2003;196:51-7.
6. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 1999;3:292-300.

7. Spechler SJ. Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in veterans. The Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:786-92.
8. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:172-9.
9. Mahon D, Rhodes M, Decadt B, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 2005;92:695-9.
10. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al; Nordic GORD Study Group. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg* 2007;94:198-203.

## Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om een open label, gerandomiseerde studie. De aard van het onderwerp maakt het onmogelijk om een geblindeerde studie uit te voeren. Randomisatie tussen heelkunde en geneesmiddelen is evenmin evident. Zevenentwintig van de 288 patiënten (9%), toegewezen aan de chirurgiegroep, bedachten zich en wensten geen operatie meer. De ITT-analyse die de auteurs hier toepasten is in feite een gemodificeerde ITT-analyse. Strikt genomen wordt in een ITT-analyse elke geïncludeerde patiënt in de statistische analyse opgenomen. Volgens de auteurs faalde de behandeling wanneer patiënten na heelkunde toch extra maagzuurremmers nodig hadden of als de symptomen onvoldoende onder controle waren met esomeprazol. Tijdens de follow-up beschouwde men 'niet-falers' als patiënten 'in remissie'. Van de 248 geopereerde patiënten waren er bij 204 of bij 82% na drie jaar opvolging gegevens bekend. Nochtans was de succesratio bij de geopereerde patiënten volgens de ITT-analyse 90%. Dit is opvallend méér dan het percentage patiënten waarvan opvolggegevens bekend zijn. Ook van de 266 patiënten behandeld met esomeprazol waren er na drie jaar bij slechts 208 (78%) opvolggegevens bekend. Ook hier was de succesratio in de ITT-analyse 93% en dus groter dan het percentage met opvolggegevens. We kunnen ons de vraag stellen op basis van welke analyse die hogere succesratio's tot stand kwamen. In de grafiek die deze succesratio's illustreert, vermeldt men in de Y-as de 'estimated proportion of patients in remission' zonder het absolute aantal patiënten aan te geven. Vermoedelijk is er dus geen 'zuivere' ITT-analyse gebeurd en dit verklaart waarom de percentages van succesvolle behandelingen met ITT-analyse en PP-analyse in dezelfde grootte-orde liggen.

Laparoscopische technieken worden beter verdragen dan laparotomieën, en dit omwille van de kortere hospitalisatieduur<sup>1</sup>. Een sterk punt van deze studie is dat men erin slaagde een gestandaardiseerde operatietechniek voor laparoscopische funduplicatie te gebruiken in verschillende landen<sup>2-4</sup>.

In het protocol van deze LOTUS-studie is niet duidelijk aangegeven hoelang deze studie uiteindelijk nog zal duren.

## Resultaten in perspectief

Geen verschil in effect en veiligheid van medicatie versus operatie betekent niet noodzakelijk dat beide opties even opportuun zijn. De onderzoekers vonden echter geen verschil in levenskwaliteit postoperatief versus inname van esomeprazol. De klassieke postoperatieve ongewenste effecten zoals dysfagie, moeilijke ructus en toegenomen flatulentie, wogen niet door in de meetinstrumenten die levenskwaliteit meten. Deze 'nieuwe' klachten waren eerder mild in frequentie van optreden en intensiteit.

Het aantal heringrepen in de chirurgiegroep is opgenomen in de groep van 10% therapiefalers en wordt niet gepreciseerd.

In een andere studie met 181 patiënten die een laparoscopische funduplicatie ondergingen, gebeurde bij 7% een heringreep op vijf jaar tijd<sup>5</sup>. De LOTUS-studie suggereert een re-interventiegraad van enkele procenten op drie jaar<sup>3</sup>.

Van laparoscopische funduplicatie is uit multivariaatanalyse<sup>6</sup> gebleken dat de beste resultaten in symptoomcontrole bereikt worden bij de volgende refluxpatiënten: opvallende episodes van reflux tijdens 24 h pH-metrie, typische refluxklachten, goede respons op protonpompinhibitoren (PPI). Patiënten van wie de epigastrische pijnen eigenlijk niet te wijten zijn aan refluxklachten, zullen een geringe respons hebben zowel op PPI als op mechanische correctie via funduplicatie. Paradoxaal genoeg zijn patiënten die onvoldoende onder controle geraken met PPI, diegenen die in aanmerking komen voor anti-refluxchirurgie. Een nauwgezette pre-operatieve evaluatie met o.a. 24 h pH-metrie en slokdarmmanometrie is dus noodzakelijk om zeker te zijn dat de symptomen te wijten zijn aan gastro-oesofageale reflux<sup>1</sup>.

Ook andere RCT's<sup>7-9</sup>, ondermeer van dezelfde auteur<sup>8</sup> als deze van de LOTUS-studie, geven dezelfde symptoomcontrole met anti-refluxchirurgie als met protonpompinhibitoren<sup>8,9</sup> en zelfs met H<sub>2</sub>-blokkers<sup>7</sup>. Deze laatste studie is een oudere studie uit de jaren '80 toen men voor belangrijke refluxklachten nog geen PPI als standaardbehandeling gebruikte. Dezelfde auteurs als de hier besproken studie onderzochten in een RCT het effect van funduplicatie versus omeprazol gedurende zeven jaar<sup>10</sup>. Ze besloten dat antirefluxchirurgie effectiever is om symptomen van reflux te bestrijden, maar dat de postoperatieve complicaties een probleem vormen.

## Voor de praktijk

De resultaten van de LOTUS-studie steunen de actuele gastro-enterologische richtlijnen<sup>1</sup>, waarbij PPI-behandeling en anti-refluxchirurgie geacht zijn dezelfde symptoomcontrole te geven bij een typische refluxpatiënt. Omwille van nieuwe klachten postoperatief (dysfagie in het bijzonder) en (weinig frequente) postoperatieve complicaties komen PPI voor de typische refluxpatiënt toch op de eerste plaats. Wanneer de symptomen goed onder controle zijn met PPI, komt de patiënt niet in aanmerking voor anti-refluxchirurgie. Anti-refluxchirurgie blijft wel geïndiceerd bij patiënten die geen PPI verdragen, die levenslang PPI zullen nodig hebben en ermee wensen te stoppen en ook bij patiënten die hinderlijke symptomen hebben ondanks PPI-inname. Wat de laatste groep betreft, raadt men anti-refluxchirurgie in het bijzonder aan bij patiënten die last hebben van hinderlijke zure regurgitaties. Zure regurgitaties zijn namelijk een typische mechanische uiting van refluxziekte<sup>1</sup>, waar een chirurgische correctie uitkomst biedt. Dit laatste steunt echter meer op ervaring dan op studies.

Het is niet bewezen dat anti-refluxchirurgie een betere bescherming geeft op ontarding van Barrett-mucosa, en evenmin is dit bewezen voor chronische inname van PPI<sup>1</sup>.

## ● Besluit Minerva

Deze studie besluit dat laparoscopische antirefluxchirurgie en esomeprazol even goed de symptomen controleren van ongecompliceerde en niet-uitbehandelde chronische gastro-oesofageale reflux. In de praktijk blijft anti-refluxchirurgie een tweedelijnsbehandeling. Individueel moet afgewogen worden of inname van PPI, in geval van problemen, moet verlaten worden voor een anti-refluxoperatie.

