

Medicinsk behandling effektiv vid kronisk reflux

Men även kirurgi har given plats i långtidsterapi – för vissa patienter



LARS LUNDELL, professor, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge Stockholm
lars.lundell@karolinska.se

Visserligen drabbar gastroesofageal refluxsjukdom en stor del av befolkningen, men långt ifrån alla behöver livslång behandling [1]. Långtidsbehandlingen har utvecklats successivt, vilket gäller för såväl det medicinska som det kirurgiska alternativet. Effektiviteten och säkerheten av modern protonpumpshämmande behandling (PPI) är betryggande, och behandlingsresultaten har förbättrats ytterligare något genom utvecklandet av andra generationens PPI (t ex esomeprazol) [2, 3].

Detta är viktiga kliniska landvinningar mot bakgrund av den ogynnsamma effekt okontrollerade refluxsymtom har på patienternas livskvalitet och arbetsförmåga samt andra inte tidigare så uppmärksammade effekter, t ex sömnsvårigheter.

Inom det kirurgiska området har utvecklingen framför allt dominerats av introduktionen av den laparoskopiska operationsmetoden. Denna kirurgiska teknik har anammats av många kirurger med stor och berättigad entusiasm. Varnande röster har dock höjts, inte minst om avsaknad av verklig vinst med tekniken utifrån ett mer allmänmedicinskt perspektiv och det faktum att resultaten runt om i landet av kirurgisk behandling av refluxsjukdom (fundoplikation) är långt ifrån vad man skulle önska sig [4, 5].

En naturlig och ytterligt relevant fråga som då låter sig ställas är vilket berättigande den kirurgiska behandlingen har i en tid då effektiv medicinsk behandling finns så lätt tillgänglig.

I ett motsvarande scenario är det speciellt intressant att ta del av data från två stora randomiserade multicenterstudier [6, 7], där direkt jämförelse gjordes mellan första generationens PPI (omeprazol) och gammaldags öppen operation samt mellan esomeprazol och laparoskopisk operation. Vid sidan av viktiga likheter i studiedesign skilde sig den äldre studien från den yngre på den viktiga punkten att den yngre utvärderade effekten av operation utförd på ett mycket standardiserat sätt av specialtränade specialister [8].

MATERIAL OCH METOD

Den äldre studien (SOPRAN) startade i början av 1991, varefter sammanlagt 298 patienter med kronisk gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) (och esofagit) randomiserades (efter initial framgångsrik behandling med omeprazol), till antingen fortsatt omeprazolbehandling (20 mg dagligen; n=154) eller

öppen operation (n=144). Totalt 17 centra i de nordiska länderna (inte Island) deltog, varav ett mindre antal kunde klassas som högvolymscentra med speciellt intresse och stor erfarenhet av denna typ av kirurgi.

I kirurgigruppen var det upp till varje enskild kirurg att avgöra vilken typ av fundoplikation (partiell eller total) som skulle göras och även om en sk crura-plastik behövdes. Detta innebar att ca 70 procent av SOPRAN-patienterna opererades med en total fundoplikation (Nissen) och i stort sett alla de övriga fick en bakre partiell fundoplikation (Toupet). Något mer än hälften av patienterna fick också en crura-plastik utförd för att komma tillrätta med hiatusbråcket.

Det finns alltid svårigheter att på ett strikt och rättvisande sätt jämföra två så olika behandlingsstrategier som medicinsk och kirurgisk behandling, varför vi introducerade en kompositvariabel som primär utfallsvariabel. Vi definierade utfallsvariabeln »behandlingssvikt« genom att ett antal kliniskt relevanta utfall definierades, och om en eller flera av dessa uppfylldes klassades utfallet som »behandlingssvikt«. Till gruppen »behandlingssvikt« räknades naturligtvis allvarliga biverkningar av själva operationen.

Den kumulativa incidensen av »behandlingssvikt« (oftast bristande refluxkontroll) i de två behandlingsgrupperna bearbetades därefter statistiskt med sk överlevnadsanalys (Kaplan–Meier).

En annan viktig del av studiedesignen var att om »behandlingssvikt« inträffade på den ursprungliga dosen av omeprazol observerades detta och registrerades (A-analys) men därefter tilläts dosjustering (B-analys).

I den senare LOTUS-studien jämfördes laparoskopisk operation med esomeprazol, men här accepterades också patienter med sk endoskopinegativ refluxsjukdom (dock med patologisk 24 timmars pH-mätning). En annan viktig skillnad bestod i utformningen och genomförandet av den kirurgiska behandlingen. Deltagande kirurger representerade centra med dokumenterat stor erfarenhet av antirefluxkirurgi, och dessa kirurger kom överens om hur en antirefluxoperation skulle utföras inom ramen för den aktuella studien. Ett mycket standardiserat operationsprotokoll följdes, och i stort sett samtliga patienter opererades med total fundoplikation med tillhörande crura-plastik [8].

Stor vikt lades också vid att mobilisera esofagus så att »normal« anatomi återställdes i den gastroesofageala övergången.

SAMMANFATTAT

Kronisk gastroesofageal sjukdom kräver ofta livslång behandling.

Modern medicinsk behandling baserad på protonpumpshämmare är effektiv i de flesta fall, och sådan behandling kan oftast fortsätta under obestämd tid.

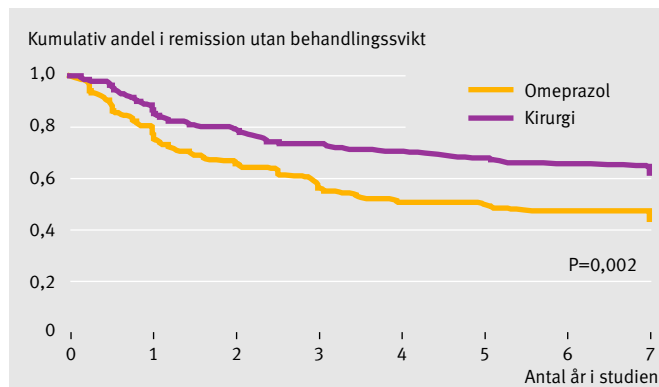
I ett fåtal fall där medicinsk behandling sviktat (10 procent) ska patienten erbjudas konsultation hos en inom fältet erfaren kirurg.

Om patienten starkt önskar att bli opererad ska en sådan möjlighet självklart erbjudas.

I de randomiserade studier som hittills gjorts där medicinsk och kirurgisk behandling jämförts har den senare behandlingen visats vara effektivast.

Biverkningar är dock en viktig avigsida av operation, varför patienterna noga ska informeras om dessa.

Operation för gastroesofageal reflux bör endast utföras på specialiserade enheter med stor erfarenhet av en multidisciplinär handläggning av sjukdomen.



Figur 1. Antal »behandlingssvikter« hos patienter med gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) som randomiserats till öppen kirurgi eller till omeprazolbehandling (modifierad efter Lundell L, et al [6]).

Därför var studiedesignen tämligen likartad mellan de två studierna, bl a med målsättningen att så många som möjligt av patienterna som genomgått kirurgi följdes upp av medicinare och vice versa.

Totalt 7 års resultat av SOPRAN-studien har publicerats [6] och hittills ≥ 10 års uppföljning endast i abstraktform [9]. LOTUS-resultaten med upp till 3 års uppföljning har nyligen presenterats [7].

RESULTAT

Huvudvariabeln var i båda studierna »tid fram till behandlingssvikt«. Som framgår av Figur 1 utföll resultaten i den sk A-analysen till öppenkirurgins fördel jämfört med 20 mg omeprazol dagligen under 7 års tid. För att bättre efterlikna den kliniska vardagen tilläts dosjustering av omeprazol vid initial »behandlingssvikt«. Även efter sådan justering visade sig kirurgi vara det bättre alternativet.

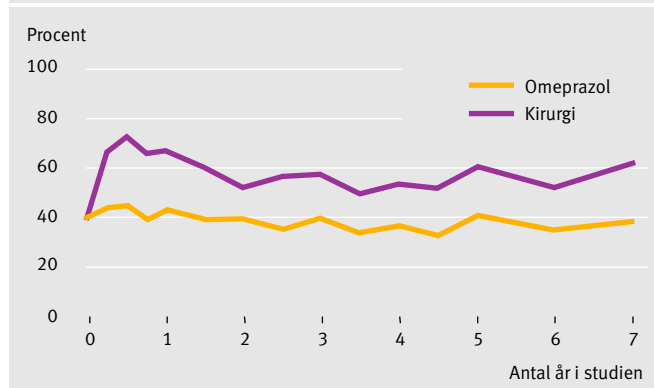
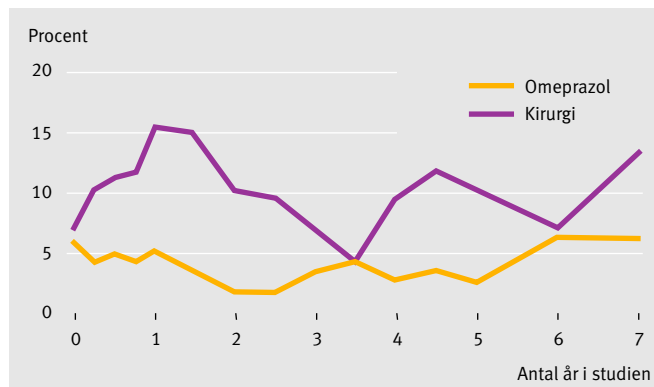
Antalet patienter sjönk stadigt under den långa uppföljningen, och därmed det antal från vilket kompletta kliniska data blev tillgängliga. Trots detta kunde motsvarande skillnad i behandlingseffekt påvisas i den kohort av patienter som följdes >10 år.

Av speciellt intresse var att notera att den hälsorelaterade livskvaliteten, mätt med instrumenten Psychologic general well-being (PGWB-index) och Gastrointestinal symptom rating scale (GSRS), inte skilde sig signifikant åt mellan grupperna. En viktig orsak till detta kan vara att biverkningarna till operationen belastade denna behandlingsstrategi (Figur 2), och dessa biverkningar bestod i stort oförändrade under hela uppföljningstiden.

En något annorlunda bild framträdde när LOTUS-resultaten analyserades (Figur 3). För det första var resultaten nu identiska mellan de två terapeutiska strategierna. För det andra verkar »behandlingssvikt« vara mer sällsynt än vad som registrerades under de första 3 åren av SOPRAN-studien. För det tredje noterade vi förvånansvärt få biverkningar efter total fundoplikation (Nissen) när ingreppet utfördes som beskrivits i studieprotokollet för LOTUS (Figur 4). I själva verket var skillnaderna mellan grupperna marginella när det gäller så förmodat specifika symtom som sk postfundoplikationssymtom.

DISKUSSION

Med introduktionen av den första generationen av PPI under 1980-talet erbjöds för första gången en verkligt effektiv behandling för GERD, mätt både som graden av symtomkontroll och som läkning av esofagit [10]. Parallellt med dessa terapeutiska landvinningar skedde också en stark expansion av den

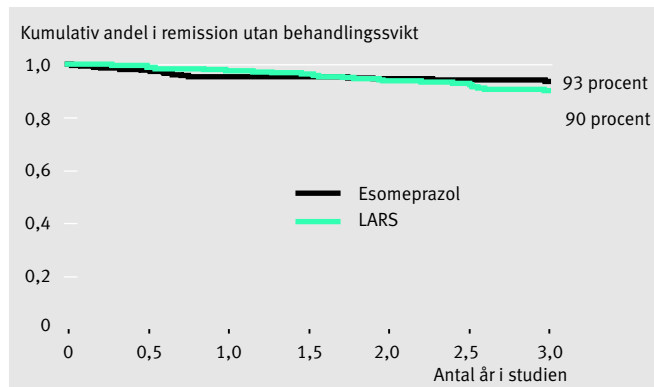


Figur 2. Symtom av någon grad av gasspänningar (nedre figuren) eller sväljningssvårigheter (övre figuren) efter kirurgisk eller medicinsk behandling (modifierad efter Lundell L, et al [6]).

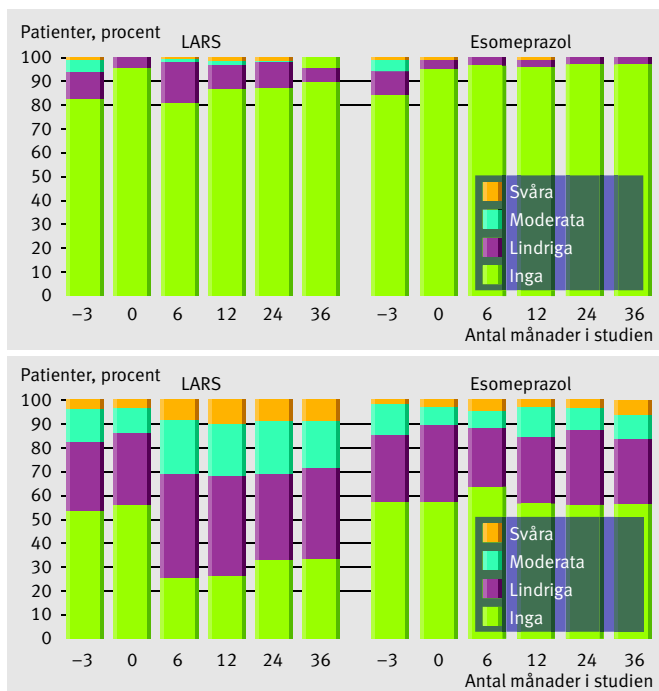
kirurgiska behandlingen. Denna genomfördes till en början framför allt genom konventionell, öppen operationsteknik, men med introduktionen av laparoskopin blev dessa operationer allt populärare och spreds till de flesta av landets sjukhus.

Från att från början ha varit en sjukdom som handlades av specialister blev GERD något som i allt större omfattning hanterades inom primärvården. Detta gällde såväl endoskopipositiv (esofagit) som endoskopinegativ refluxsjukdom [11]. Till detta har adderats en alltmer symtomstyrd utrednings- och behandlingsstrategi, vilket om inte annat har förenklat omhändertagandet.

Motsvarande paradigmskifte i omhändertagandet av GERD-patienterna har enligt en del lett till en orimligt hög konsumtion och förskrivning av PPI.



Figur 3. Antal »behandlingssvikter« hos GERD-patienter som randomiserats till standardiserad laparoskopisk operation (LARS) eller till esomeprazolbehandling (modifierad efter Lundell L, et al [7]).



Figur 4. Gradering av gasspänningar (nedre figuren) och svältnings-svårigheter (övre figuren) under de tre första åren efter randomisering till standardiserad laparoskopisk operation (LARS) eller till esomeprazolbehandling (modifierad efter Lundell L, et al [7]).

PPI – långtidsbehandling med gynnsam säkerhetsprofil

I många fall är GERD-sjukdomen av sådan intensitet och duration att kontinuerlig och livslång behandling måste genomföras. Inom denna relativt begränsade grupp av patienter [1] är det väsentligt att värdera terapeutiska vinster mot risker med respektive behandlingsmodaliteter, alltid förenat med en oinskränkt respekt och lyhördhet för patientens egen vilja. Det råder i dag ingen tvekan om att PPI-behandling är en långtidsbehandling, som har mycket gynnsam säkerhetsprofil [1]. Visserligen har det av och till dykt upp larmrapporter om gastrointestinala infektioner och lunginfektioner, men evidensvärdet av motsvarande observationer är lågt.

I ett långtidssterapeutiskt behandlingsperspektiv är det relevant att ställa sig frågan om det finns något alternativ till kronisk PPI-behandling för en motsvarande grupp av patienter med kronisk GERD. Sedan mitten av 1970-talet har ett antal studier publicerats, vilka jämfört medicinsk och kirurgisk behandling vid GERD [12-14]. Majoriteten har presenterat ett utfall till förmån för den kirurgiska strategin, men det är först under senare år som en modern medicinsk behandling varit föremål för en motsvarande jämförelse [15].

Svårt göra direkta jämförelser mellan olika studieutfall

Problemen är emellertid många om man ska göra en användningsfri jämförelse mellan två i grunden så olika behandlingsprinciper som medicinsk och kirurgisk behandling. Ta bara i beaktande den oerhörda komplexitet som följer i spåren på patientens egna förväntningar och uppfattningar om vad som är bra och mindre bra, liksom den utvärderande doktors uppfattningar och förhållningssätt. Tyvärr kan liknande studier inte genomföras dubbelblindat.

Till denna problematik hör också frågan om hur man bäst ska utvärdera effekten av en terapeutisk strategi. Är graden av symtomkontroll vid definierade tidpunkter relevant, eller ska

man lägga tyngdpunkten på endoskopisk läkning och/eller graden av sur refluxkontroll (24 timmars pH-mätning)? Vi valde här en mer sammansatt och sammanhållen värdering som primärutfallsvariabel, dvs tiden fram till terapisvikt. Målsättningen var att denna utfallsvariabel skulle motsvara den kliniska beslutsprocessen bättre, och därmed skulle studieutfallet mer direkt kunna ge vägledning för den enskilde läkaren i svåra och avgörande beslutssituationer.

Man måste dock vara klar över att inga andra studier inom området har använt sig av samma metodik, varför direkta jämförelser mellan olika studieutfall är svåra att göra.

Kompetensnivån avgörande för operationsutfallet

SOPRAN-studien gav ett tämligen entydigt utfall när det gäller kontrollen av själva refluxsjukdomen. Kirurgisk rekonstruktion är mer effektiv när det gäller själva refluxsjukdomen än behandling med första generationens PPI. Denna skillnad i effektivitet tycks bestå över tid.

Det finns dock ett pris för en sådan effekt, i form av postoperativa mekaniska biverkningar. Detta ledde till att det terapeutiska utfallet blev i stort identiskt mellan grupperna om det värderades med instrument som beskriver hälsorelaterad livskvalitet.

En annan viktig observation under de första 7 åren efter randomisering var att allteftersom tiden led klassades närmare hälften av patienterna som »behandlingssvikt«.

Av denna anledning var det med stort intresse som resultaten av LOTUS-studien analyserades, där såväl den medicinska som den kirurgiska terapin optimerats. Två viktiga utfall noterades: dels att mer än 90 procent av patienterna var i klinisk remission under båda behandlingsstrategierna, dels att förvånansvärt få mekaniska biverkningar av den laparoskopiska operationen noterades.

En annan utmanande observation var att så få behandlingssviker observerades under de första 3 åren efter operationen, vilket inte harmonierar med utfallet i SOPRAN-studien. Det är tämligen okontroversiellt att ju bättre man hämmar syraproduktionen med PPI, desto bättre klinisk effekt får man på refluxsjukdomen [2].

Mot denna bakgrund är det naturligt att vi observerade en så framgångsrik behandlingseffekt av esomeprazol. Det gynnsamma utfallet av laparoskopisk total fundoplikation med anatomisk rekonstruktion av hiatusområdet kan förmodligen härledas till det faktum att operationen utfördes av »experter«.

Det finns lite bevis för att långtidseffekterna skiljer sig åt mellan öppen och laparoskopisk operationsmetod [5]. Där emot finns det klara belegg för att det har betydelse vem som utför operationen och var. Dessa resultat ska därför ställas i relation till det utfall man får efter laparoskopiska operationer för reflux när hela landets kirurgiska verksamhet noggrant följs upp [4].

Antirefluxkirurgi – för vissa patienter

Sammantaget kan man dock sammanfatta det nuvarande evidensläget som så att kirurgisk behandling av kronisk refluxsjukdom är lika eller något mer effektiv jämfört med modern medicinsk behandling. Denna information kan förmedlas till patienter, som av olika anledningar är intresserade av att diskutera alternativa långtidsbehandlingsstrategier till PPI-be-

»... PPI-behandling är en långtidsbehandling, som har mycket gynnsam säkerhetsprofil ...«

handling [11]. Utöver denna grupp av patienter med kronisk GERD ska patienter med dominerande volymrefluxsymtom (kanske med aspirationsbenägenhet) erbjudas remiss för kirurgisk konsultation.

Så kallade terapivikter vid modern PPI-behandling ska i dag utredas av specialister med mer avancerade metoder. Alldeles säkert har antirefluxkirurgi en plats i långtidsbehandlingen av

vissa av dessa patienter. All denna information ska dock förmedlas med hänsyn tagen till att operationen ska göras med största möjliga säkerhets- och effektivitetsmarginaler, vilket bl a innebär att den ska göras av erfaren specialist som arbetar på sjukhus där dessa operationer görs ofta.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; and the Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-20.
- Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for healing of reflux oesophagitis – a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Alimentary Pharmacol Ther.* 2006;24(5):743-50.
- Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BMR. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1452-8.
- Sandbu R, Khamis H, Gustavsson S, Haglund U. Long-term results of antireflux surgery indicate the need for a randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2002;89:225-30.
- Catarci M, Gentleschi P, Papi C, Carrara A, Marressé R, Gaspari AL, et al. Evidence-based appraisal of antireflux fundoplication. *Ann Surg.* 2004;239:325-37.
- Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Hatlebakk JG, Wallin L, Malm A, et al. Seven-year follow-up of randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg.* 2007;94:198-203.
- Lundell L, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Galmiche JP, Hatlebakk J, et al. 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(9):1207-13.
- Attwood S, Lundell L, Hatlebakk JG, Ell C, Fiocca R, Galmiche JP, et al. Standardization of surgical technique in laparoscopic anti-reflux surgery: the LOTUS trial experience. *World J Surg.* 2008;32:995-8.
- Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Hatlebakk JG, Wallin L, Liedman B, et al. Anti reflux surgery compared to maintenance omeprazole for reflux esophagitis. Results after 12 years. *Gastroenterology.* 2007;132 Suppl 2:A107.
- Dent J, Brun J, Fenwick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut.* 1999;44 Suppl 2:i-16.
- Dyspepsi och reflux. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007. Rapport nr 185.
- Spechler SJ. Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in veterans. *N Engl J Med* 1992;326:786-92.
- Ortiz A, Martinez de Haro LF, Parrilla P, Morales G, Molina J, Bermejo J, et al. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's oesophagus: long-term results of a prospective study. *Br J Surg.* 1996;83:274-8.
- Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:2331-8.
- Mahon D, Rhodes M, Decadt B, Hindmarsh A, Lowndes R, Beckingham I, 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(10):1298.