

## **Zabieg antyrefluksowy metodą laparoskopową v. leczenie esomeprazolem w terapii GERD – badanie LOTUS**



**prof. dr hab. med. Andrzej Dąbrowski**  
**Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych,**  
**Uniwersytet Medyczny, Białystok**

Opracowano na podstawie: Galmiche J-P, Hatlebakk J, Attwood S, et al; for the LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic Antireflux Surgery vs Esomeprazole Treatment for Chronic GERD: The LOTUS Randomized Clinical Trial. JAMA 2011;305,19:1969-1977.

**Choroba refluksowa przełyku (GERD – *gastroesophageal reflux disease*) jest przewlekłym, nawracającym schorzeniem, którego objawy wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów. Dwie główne opcje leczenia to długotrwała farmakoterapia lub zabieg chirurgiczny.**

## Streszczenie

**Cel.** Porównanie efektów leczenia esomeprazolem ze standardową operacją antyrefluksową (LARS – *laparoscopic antireflux surgery*) u pacjentów z GERD.

**Metody.** 5-letnie, otwarte, randomizowane badanie LOTUS (Long-Term Usage of Esomeprazole vs Surgery for Treatment of Chronic GERD) przeprowadzono w latach 2001-2009 z udziałem 554 pacjentów z 11 krajów europejskich, z dobrze udokumentowanym rozpoznaniem łagodnej postaci GERD (wywiad, endoskopia, 24-godzinna pH-metria wewnątrzprzełykowa), u których 3-miesięczna terapia esomeprazolem w dawce 40 mg wstępnie przyniosła dobre i trwałe wyniki. Dwustu sześćdziesięciu sześciu pacjentów włączono do grupy leczonych dalej esomeprazolem (20 mg, z możliwością zwiększenia dawki do 40 mg); u 248 wykonano operację antyrefluksową (LARS). Pięcioletnie badanie ukończyło łącznie 372 pacjentów (esomeprazol: n = 192; LARS: n = 180). Skuteczność leczenia mierzono czasem, jaki upływał do nawrotu objawów; w przypadku LARS był to czas, po jakim pacjent zmuszony był sięgnąć po leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, zaś w przypadku esomeprazolu – czas do pojawienia się objawów, które utrzymywały się mimo zwiększenia dawki leku.

**Wyniki.** Po upływie 5 lat odsetek remisji wynosił 92% w grupie z esomeprazolem i 85% w grupie z LARS ( $p=0,048$ ). Istotność statystyczna różnicy między grupami zanikła jednak po zastosowaniu modelowania statystycznego uwzględniającego skutki przerwania udziału pacjentów w badaniu w poszczególnych grupach. Większą dawkę esomeprazolu (40 mg) otrzymywało 23,1% pacjentów (16,5% – 1 × 40 mg/24 h, a 6,6% – 2 × 20 mg/24 h). Po upływie 5 lat częstość występowania poszczególnych objawów w grupie z esomeprazolem i LARS wynosiła odpowiednio: zgagi – 16% i 8% ( $p=0,14$ ), kwaśnej regurgitacji – 13% i 2% ( $p < 0,001$ ), dysfagii – 5% i 11% ( $p < 0,001$ ), wzdęć – 28% i 40% ( $p < 0,001$ ), nadmiernego oddawania gazów – 40% i 57% ( $p < 0,001$ ). Śmiertelność w czasie badania była niska (4 zgony w grupie z esomeprazolem i 1 zgon w grupie LARS) i niezwiązana ze stosowanym leczeniem.

**Wniosek.** To wieloośrodkowe badanie wykazało, że zastosowanie współczesnych metod leczenia GERD – hamowania wydzielania kwasu solnego przez zastosowanie esomeprazolu lub wykonanie LARS – uwalnia większość pacjentów od objawów na co najmniej 5 lat.

## Komentarz:

Wśród mieszkańców krajów rozwiniętych gospodarczo, w tym także Polski, choroba refluksowa przełyku (GERD) jest jednym z najczęściej występujących schorzeń, a liczba cierpiących na nią osób stale rośnie. Złotym standardem w leczeniu jest terapia inhibitorami pompy protonowej (PPI – *proton-pump inhibitors*). Według wytycznych American Gastroenterological Association (AGA) w przypadku nadżerkowej postaci choroby leki te należy podawać w sposób ciągły. Stosowanie ich doraźnie możliwe

jest tylko w nienadżerkowych, łagodnych postaciach.<sup>1</sup> Pewnym problemem staje się przewlekłe leczenie farmakologiczne GERD, odkąd stwierdzono, że PPI, choć stosunkowo bezpieczne, nie są całkowicie obojętne dla organizmu – szczególnie u osób starszych. Ponadto część pacjentów zapatruje się z niechęcią na wieloletnią nieprzerwaną farmakoterapię. Dlatego inną opcją leczenia jest operacja antyrefluksowa.

Zabieg antyrefluksowy wykonywany metodą laparoskopową polega na wytworzeniu „zastawki” pomiędzy przełykiem i żołądkiem poprzez owinięcie górnej części żołądka wokół dolnej części przełyku. Obecnie najczęściej wykonywane operacje antyrefluksowe to fundoplikacja pełna (360°) sposobem Nissena oraz fundoplikacja niepełna tylna sposobem Toupet. Zabiegi te są często połączone z operacją naprawczą przepukliny rozworu przełykowego przepony. Według AGA pacjenci z refluksowym zapaleniem przełyku, u których podtrzymujące leczenie farmakologiczne skutecznie opanowuje dolegliwości, nie odniosą żadnych korzyści z operacji antyrefluksowej, lecz narażeni są na dodatkowe ryzyko związane z zabiegiem operacyjnym; nie należy im więc zalecać leczenia chirurgicznego.

Według AGA wskazaniami do operacji antyrefluksowej są:

- zapalenie przełyku u pacjentów, którzy nie tolerują PPI
- refluks niekwaśny, który jest przyczyną kłopotliwych objawów przełykowych i pozaprzełykowych (np. przewlekłego zespołu kaszlu refluksowego).

W innych przypadkach przed podjęciem decyzji należy dokładnie rozważyć i dogłębnie przedyskutować z pacjentem dolegliwości, jakie mogą wystąpić po operacji.

Po zabiegu antyrefluksowym pacjenci mogą mieć przejściowe kłopoty z połykaniem. Objaw ten ustępuje zwykle w okresie do 3 miesięcy. Bardzo rzadko konieczne jest poszerzenie przełyku lub ponowna operacja. Może nastąpić również upośledzenie zdolności do odbijania (co prowadzi do wzdęcia brzucha związanego z gromadzeniem się gazów w żołądku) lub wymiotowania.

Przed skierowaniem pacjenta na operację antyrefluksową należy upewnić się, że mamy do czynienia z GERD, a nie ze zgagą czynnościową, która nie jest związana z chorobą refluksową przełyku. Rozstrzygającym jest wynik 24-godzinnej przełykowej pH-metrii z impedancją.

Fundoplikacja jest operacją wymagającą dużego doświadczenia chirurga. Istnieje bezpośredni związek pomiędzy liczbą powikłań i złych wyników operacji a brakiem doświadczenia operatora. Uważa się, że proces uczenia wymaga przeprowadzenia około 60 operacji pod okiem doświadczonego chirurga. Po tej liczbie wykonanych zabiegów chirurg osiąga poziom umiejętności, który jest niezbędny do poprawnego przeprowadzania samodzielnie operacji (do utrzymania tego poziomu umiejętności konieczne jest wykonywanie około 50 operacji rocznie).

Na podstawie niewielkiej liczby wiarygodnych badań porównujących efekty leczenia chirurgicznego i farmakoterapii GERD, w tym badania LOTUS, uważa się, że wczesne (2-5 lat od operacji) efekty leczenia GERD metodami chirurgicznymi są

podobne do efektów, jakie daje farmakoterapia (ustąpienie objawów GERD i stanu zapalnego przełyku). Objawy mają jednak tendencję do nawracania w miarę upływu czasu. Odległe (ok. 10 lat od operacji) efekty leczenia GERD metodami chirurgicznymi nie są już tak dobre. Z upływem lat fałd okrężny wykazuje tendencję do rozluźniania się (ok. 60% pacjentów stosuje farmakoterapię). Ponadto fundoplikacja nie zapobiega powstaniu przełyku Barretta ani rozwojowi gruczolakoraka przełyku.<sup>2,3</sup>

LOTUS jest pierwszym badaniem bezpośrednio porównującym odległe wyniki farmakoterapii GERD i operacji antyrefluksowej. Jego dodatkową zaletą jest fakt, że objęło stosunkowo duże grupy pacjentów. Analiza oparta na 5-letniej obserwacji wykazała, że obie metody leczenia były dobrze tolerowane. Regurgitacja występowała częściej u osób stosujących esomeprazol niż w grupie poddanej operacji antyrefluksowej. Natomiast dysfagia, wzdęcia i nadmierne oddawanie gazów były częstsze w grupie z LARS. Te różnice nie zaskakują i są konsekwencją uszczelnienia połączenia przełykowo-żołądkowego w wyniku operacji antyrefluksowej.

Podsumowując, w badaniu LOTUS wykazano, że odległe wyniki leczenia GERD za pomocą inhibitora pompy protonowej lub operacji antyrefluksowej są dobre i w podobnym stopniu eliminują objawy choroby. Dobry wynik operacyjnego leczenia GERD możliwy jest pod warunkiem odpowiedniej kwalifikacji pacjentów do zabiegu oraz wykonania operacji przez doświadczonego chirurga.

#### Piśmiennictwo:

1. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-1391.
2. Sonnenberg A. Review article: anti-reflux surgery and endoluminal therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:81-88.
3. Galmiche J-P, Hatlebakk J, Attwood S for the LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic Antireflux Surgery vs Esomeprazole Treatment for Chronic GERD: The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:1969-1977.