



Bild: Fotolia / Von Schoneragen

## State of the Art

# Behandlung von Reflux und refluxbedingten Erkrankungen

Bernd Ablaßmaier, Sven Ablaßmaier

Häufigste Ursache des gastroösophagealen Refluxes ist ein defekter Verschlussmechanismus im Bereich des ösophagogastralen Übergangs. Die Therapie der Wahl bei akuter Entzündung der Speiseröhre ist die symptomatische Behandlung mit hochdosierten Protonenpumpenhemmern (PPI), die meist eine sofortige Besserung erreicht. Zeigt sich bei mehreren Versuchen der Step-Down-Therapie jedoch, dass eine medikamentöse Dauertherapie erforderlich wird, so sollte dem Patienten eine kausale chirurgische Therapie mit Wiederherstellung des Verschlussmechanismus im Bereich des ösophagogastralen Übergangs als Alternative erläutert und angeboten werden, damit er sich selbst nach umfassender Aufklärung entscheiden kann. Die Überwachungsintervalle mittels endoskopischer Kontrolle nach Diagnostik eines Barrett-Ösophagus richten sich nach dem Vorhandensein und dem Schweregrad der intraepithelialen Neoplasien.

Die Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) mit gleichzeitigem Vorliegen einer Hiatushernie (HH) (► **Abb. 1**) kann nachgewiesenermaßen bis zu 94 % betragen [1], die Häufigkeit einer Ösophagitis ist bis zu 16,5-fach höher bei Menschen mit HH [2]. Somit ist diese Pathologie am gastroösophagealen Übergang die häufigste Ursache für Sodbrennen. Nicht wie oft postuliert, eine Überproduktion von Säure, die im Magen gebildet wird, oder der alleinige verminderte Druck des unteren Ösophagussphinkters. Die GERD ist eine Krankheitsentität, an der im Schnitt jeder 5. Mensch in Europa und den USA leidet [3].

Die Pathophysiologie von GERD ist multifaktoriell. Sie ist verursacht durch ein Ungleichgewicht zwischen der Aggressivität des Refluats in die Speiseröhre oder in die benachbarten Organe und dem Versagen von Schutzmechanismen in diesen Organen. Eine primär erhöhte Säureproduktion im Magen, wie bei einem Gastrinom, ist extrem selten die Ursache.

Meist handelt es sich um einen defekten Verschlussmechanismus im Bereich des ösophagogastralen Übergangs. Weitere häufige Ursachen für die GERD sind:

- Ösophagus-Dysmotilität
- Anstieg des abdominalen Drucks (Übergewicht)

Zu den Antirefluxmechanismen gehören die Speiseröhrenmuskulatur, speziell der sog. untere Ösophagussphinkter. Dieser, aus dem Englischen übernommene Begriff für „digestive Spincter“ bzw. „Lower Oesophageal Spincter“, ist lediglich ein Versuch, diesem anatomischen Komplex eine Bezeichnung zukommen zu lassen und trägt nicht zum Verständnis des komplexen, anatomischen Systems bei (s. Chirurgisch-laparoskopische Therapie).

Das Zwerchfell, der His-Winkel und die phrenoösophageale Membran sind weitere anatomische Strukturen, die dazu beitragen, dass der Inhalt des Magens nicht den falschen Weg einschlägt.

Prinzipiell stellt sich die Frage ob kausal oder symptomatisch therapiert werden soll:

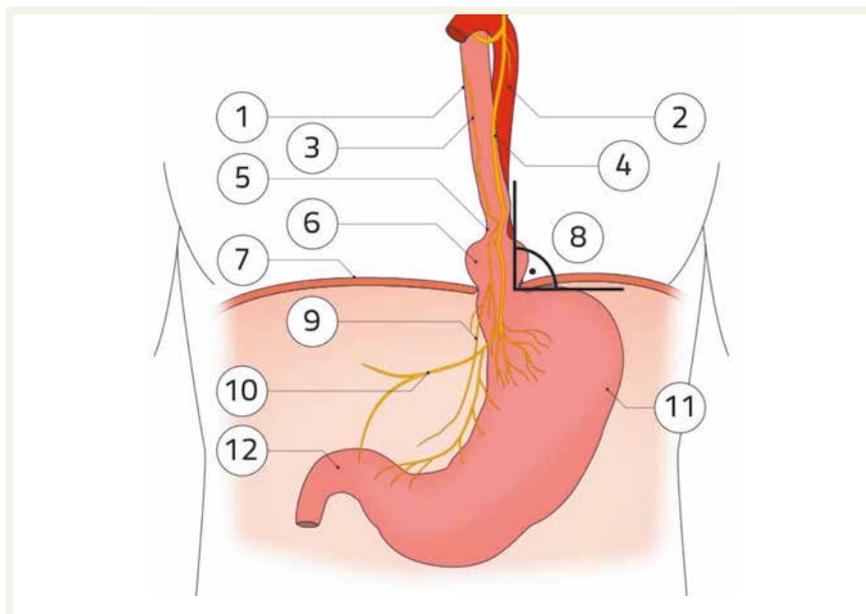
- Kausale Therapie bedeutet: chirurgische minimal invasive laparoskopische Wiederherstellung des defekten Verschlussmechanismus am Speiseröhren-Magen-Übergang, an der Kardia, d.h. Beseitigung des fast immer vorhandenen Zwerchfellbruchs, der HH, damit die Magensäure im Magen bleibt.
- Symptomatische Therapie bedeutet: meist lebenslange medikamentöse Reduktion der Magensäureproduktion in der Regel durch PPI auf ein anormal niedriges Niveau mit entsprechender Veränderung der Verdauungsfunktion. Fast immer kommt es zu einem Rückfall der Symptome, wenn die Medikation abgesetzt wird, bei gleichzeitigem Nichtansprechen auf PPI bei 30 % der behandelten Patienten [4].

Der vorliegende Artikel orientiert sich an der S2k-Leitlinie „Gastroösophageale Refluxkrankheit“ die zuletzt im Mai 2014 unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) überarbeitet wurde.

Nach der Montreal-Klassifikation, welche eingeführt wurde, um einen evidenzbasierten Konsens zu finden, ist GERD ein Leiden, das entsteht, wenn der Rückfluss von Mageninhalt belästigende Symptome und bzw. oder Komplikationen verursacht. Sie tritt in milder Ausprägung an mehr als 2 Tagen, oder in schweren Ausmaß an mehr als 1 Tag, pro Woche auf [5]. GERD kann als nicht erosive Refluxkrankheit (NERD) oder erosive Refluxkrankheit (ERD) eingestuft werden, je nachdem ob endoskopisch Schleimhautschäden gefunden werden oder nicht [6, 7].

## Diagnostik

Die Anamnese mit Erfragen des gesamten Spektrums der Beschwerden ist Grundlage der Diagnostik. Die Symptome können in typische, atypische und extraösophageale Symptome unterteilt werden. Im Allgemeinen treten die Symptome häufiger nach den Mahlzeiten auf und werden oft durch säureabsenkende Medikamente gelindert. Typische Symptome sind Sodbrennen und sau-



► **Abb. 1** Axiale Hiatushernie mit geöffneten His-Winkel [Bildquelle: Ablaßmaier].

1: Ösophagus; 2: Aorta; 3: Truncus vagalis posterior; 4: Truncus vagalis anterior; 5: unterer Speiseröhrenmuskel; 6: Hiatushernie; 7: Diaphragma; 8: His'scher Winkel (hier pathologisch, physiologisch ca. 60–65°); 9: Plexus solaris; 10: Rami hepatici; 11: Magen; 12: Duodenum

res Aufstoßen. Atypische Symptome wie epigastrische Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Blähungen, Kloßgefühl, Räusperzwang und Aufstoßen können auf GERD hindeuten, können jedoch ebenfalls durch andere Erkrankungen wie Magengeschwüre, Chalasie (nicht Achalasie, der Ösophagus ist gelähmt nicht achalasisch) [8], Gastritis, Dyspepsie, Gastroparese oder Gallenwegsprobleme verursacht sein.

Schließlich gibt es, verursacht durch die zurückfließende Säure, verschiedene extraösophageale Symptome. Diese sind z. B. chronische Dysphonie, Räusperzwang, Husten, Asthma, Laryngitis oder Zahnerosionen [9, 10]. Dies weist auf den sog. laryngopharyngealen Reflux (LPR), einer extraösophagealen Form der GERD, hin. Bei Vorliegen einer GERD mit (oder auch ohne) LPR-spezifischen Symptomen sollte eine HP-Infektion ausgeschlossen werden. In verschiedenen Studien wurde bei über 50% der Patienten, mit GERD und gleichzeitigem LPR, eine konkomitierende HP-Infektion nachgewiesen [10].

Einige Experten vermuten, dass die GERD und die HH Risikofaktoren für ein Vorhofflimmern darstellen. Dieser Zusammenhang wird jedoch kontrovers diskutiert

[11, 12]. Dass die chirurgische Therapie einer großen HH bei kardialen Rhythmusstörungen sinnvoll ist, erscheint logisch. Positive Fallbeschreibungen bestätigen diese theoretischen Überlegungen [13]. Auch Patienten berichten glaubhaft über einen derartigen Zusammenhang und positive Auswirkungen einer medikamentösen oder operativen Antirefluxtherapie.

## Indikation zur Endoskopie

Die Diagnose von GERD wird i. d. R. durch eine Kombination von klinischen Symptomen sowie durch die Gastroskopie gestellt. Wenn die Symptome eindeutig sind, wird sich auch im Jahr 2014 in der Aktualisierung der Leitlinie gegen ein generelles endoskopisches Screening aller Patienten mit GERD-suggestiven Symptomen ausgesprochen.

Zusätzliche Tests, zunächst die endoskopische Untersuchung, können jedoch bei Patienten notwendig sein, die nicht auf Säureunterdrückung reagieren, bei Auftreten von Alarmsymptomen (z. B. Dysphagie, Eisenmangelanämie, Gewichtsverlust, etc.) und bei bereits länger bestehender Krankheit, um einen Barrett-Ösophagus auszuschließen oder zu diagnostizieren.

Ähnliche Beschwerden wie bei der Refluxerkrankung, vor allem eine Dysphagie werden beim „Asthma der Speiseröhre“, der eosinophilen Ösophagitis festgestellt [14]. Zur Diagnose sind hier mehrere Biopsien v. a. aus der proximalen und mittleren Speiseröhre sinnvoll. Therapeutisch können Säureblocker, PPI, Kortison (Budenosid®) und das Vermeiden von Nahrungsmittel mit konzentriertem Zucker und Süßstoffen, der Verzicht auf Alkohol und Nikotin sowie das Vermeiden von emotionalen Stressfaktoren Besserung bringen.

Möglicherweise ist die eosinophile Ösophagitis ein eigenes Krankheitsbild, es gibt jedoch Veröffentlichungen, dass sie sich während der Behandlung einer GERD mit PPI entwickeln kann [15].

### 24-Stunden-pH-Metrie

Dies ist die einzige Methode, direkt die Säureexposition und die Refluxhäufigkeit zu messen. Sinnvoll ist die pH-Metrie bei anhaltenden Symptomen trotz medizinischer Therapie, insbesondere bei Patienten ohne endoskopische Evidenz von GERD, um die Diagnose zu bestätigen. Sie wird auch bei endoskopischen negativen Patienten zur Diagnosesicherung vor der Antirefluxchirurgie empfohlen.

Mittels der kombinierten pH- und Impedanzmessung kann auch der nicht oder schwach saure Reflux erfasst werden. In der Primärdiagnostik von Refluxbeschwerden wird auf diese Methode in aller Regel verzichtet, zur weiteren Abklärung von Therapieversagern kommt der Impedanz-pH-Messung jedoch ein hoher Stellenwert zu [16].

24-Stunden-pH-Metrie und Manometrie wurden in den früheren Leitlinien nicht generell von einer Antirefluxchirurgie empfohlen, sondern lediglich bei nicht eindeutiger Klinik. Nach der Neufassung der Leitlinien sollten sie immer vor einer chirurgischen Therapie durchgeführt werden. Bei eindeutiger Diagnosesicherung mittels Anamnese und endoskopischer Untersuchung verzichten wir auf diese Untersuchungen vor einer Antirefluxoperation. Entbehrlich erscheinen sie uns z. B. bei einem extremen Volumenreflux. Bei seltenen Verdachtsdiagnosen wie der Sklerodermie sind sie erforderlich. Bei vorwiegend

oropharyngealen Symptomen ist die Durchführung einer Säuremessung im Rachen, die „oropharyngeale 24-Stunden-pH-Metrie“ sinnvoll (Restech Dx-System®).

### Röntgen-Ösophagusbreischluck-Untersuchung

Die Röntgen-Ösophagusbreischluck-Untersuchung gehört ebenfalls nicht zur Routinediagnostik, sie kann bei der Bewertung von Komplikationen im Zusammenhang mit GERD (z. B. peptische Strikturen) sowie bei der Bewertung einer Dysphagie postoperativ sinnvoll sein.

### Pepsin-Messung im Oropharynxbereich

Die Pepsin-Messung im Oropharynxbereich ist eine weitere Methode, GERD zu diagnostizieren. Erhöhte Pepsin Werte deuten auf eine Refluxerkrankung hin [17]. Diese Messung und die direkte möglicherweise aggressive Wirkung von Pepsin im Rachen wurde in verschiedenen Veröffentlichungen diskutiert und bei 22 % der Patienten mit GERD nachgewiesen. Eine technische Möglichkeit dies nachzuweisen stellt das Pepsin-Lateral-Flow-Device dar. Bei 55 % der Patienten, deren Pepsin-Speichel-Test positiv war, wurde eine Ösophagitis nachgewiesen, 43 % hatten einen abnormalen pH-Wert im Ösophagus und rund jeder 4. GERD-spezifische Symptome [18].

## Therapie

Kausale oder symptomatische Therapie? Die Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit beinhaltet einen schrittweisen Ansatz. Ziel ist, die Symptome zu kontrollieren, eine Ösophagitis zu heilen, und eine wiederkehrende Ösophagitis oder andere Komplikationen zu vermeiden.

Die Behandlung basiert auf:

- Lifestyle-Modifikation und
- Reduktion der Magensäuresekretion durch medizinische Therapie mit Antazida, H<sub>2</sub>-Blocker, Alginaten und bzw. oder PPI oder
- die kausale chirurgische Behandlung mit Antirefluxplastiken.

### Symptomatische Therapie

Symptomatische Therapie bedeutet: meist lebenslange medikamentöse Reduktion der Magensäureproduktion auf ein anormal

niedriges Niveau mit entsprechender Veränderung der Verdauungsfunktion. Bei der Entscheidung, zu welcher Therapie einem Patienten geraten werden soll, helfen randomisierte Studien, in denen die medikamentöse mit der chirurgischen Therapie verglichen wird, wenig (s. Diskussion).

Rund 80 % der Patienten leiden unter einer wiederkehrenden, jedoch nicht progressiven Form von GERD [5]. Bei weniger als 75 % von ihnen kann eine zufriedenstellende Symptomkontrolle mit Medikamenten erreicht werden, 30 % der Patienten sprechen überhaupt nicht bzw. nicht adäquat auf die PPI-Therapie an [4, 19].

Ca. 20–30 % der Patienten leiden unter einer progressiven Form der Krankheit. Sie entwickeln schwere Komplikationen, wie Strikturen oder einen Barrett-Ösophagus [20]. Für Patienten, die Komplikationen entwickeln, sollte die kausale chirurgische Behandlung in einem früheren Stadium berücksichtigt werden, um die Folgeerscheinungen der Krankheit zu vermeiden.

### Antazida

Antazida waren die Standardbehandlung in den 1970er Jahren und sind immer noch wirksam bei der Kontrolle leichter Symptome von GERD. Antazida sollten nach jeder Mahlzeit und vor dem Schlafengehen genommen werden.

### H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten

H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind teilweise sehr effektiv bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Symptomen. Bei einigen Patienten wirken sie erstaunlicherweise besser als PPI.

### Prokinetische Mittel

Prokinetische Mittel sind nur bedingt wirksam. Zu empfehlen sind sie nur bei Patienten mit leichten Symptomen, unter Abwägen etwaiger Nebenwirkungen.

### Protonenpumpeninhibitoren

Medikament der Wahl für alle Schweregrade der Refluxkrankheit ist ein PPI. Dies gilt sowohl bei endoskopisch nachgewiesener Ösophagitis als auch für nicht endoskopierte Patienten mit den typischen Symptomen einer Refluxkrankheit. PPI sollten in hoher Dosis begonnen und zur Erhaltung in halber therapeutischer Dosis fortgesetzt werden

(Step-down-Therapie). Sehr oft, je nach Quellenlage zwischen 50 und 90%, kommt es jedoch zu Rezidiven, aufgrund derer die Dosis wieder erhöht werden muss (Step-up).

Ökonomisch betrachtet sind die Kosten (Datenlage USA) für die Therapie der GERD immens. Rund 10 Mrd. \$ betragen die direkten Ausgaben für das Gesundheitssystem, wovon 6 Mrd. \$ auf PPI zurückzuführen sind [21]. Es steht außer Frage, dass die Einführung von PPI die Therapie der GERD bzw. dem Sodbrennen an sich, revolutioniert hat. Von außerordentlicher Bedeutung ist auch das Verhindern von Blutungen und Ulzera des oberen Gastrointestinaltrakts, welche mit der Einnahme von NSAR bzw. ASS assoziiert sind und bekanntermaßen effektiv mit PPI verhindert werden können. Es gibt jedoch keine Wirkung ohne Nebenwirkung, insbesondere bei hoher Dosierung und jahrelanger Einnahme. Die marginale Beeinflussung der Resorption von Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin C und Eisen durch PPI spielt in der klinischen Routine keine Rolle. Inwieweit bei Langzeiteinnahme ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht bzw. Osteoporose oder gar eine Demenz gefördert werden kann, ist noch nicht zu abschließend zu beurteilen [22]. Es erscheint jedoch logisch, dass bei Langzeiteinnahme von PPI, durch den erhöhten pH-Wert im Magen (pH > 3), 3-wertiges Eisen weniger gut zu 2-wertigem Eisen umgewandelt wird und Vitamin B<sub>12</sub> schlechter aufgenommen wird. Die damit verbundene verminderte Eisen- bzw. Vitamin-B<sub>12</sub>-Absorption kann somit zu einer Anämie und die verminderte Vitamin-B<sub>12</sub>-Aufnahme zu kognitiven Defiziten führen [21]. Eine weitere – mit chronischer PPI-Einnahme verbundene – Nebenwirkung ist die Veränderung des Mikrobioms des Darms. Jenes ist unter anderem ein Erklärungsansatz für die Ergebnisse einer in den Niederlanden durchgeführte populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie. Diese ergab, für die mikroskopische Kolitis assoziiert mit PPI-Einnahme, eine Odds Ratio (OR) von 7,3 (95%-KI, 4,5–12,1) (Anmerkung: OR-Werte zwischen 0,1 und 0,33 sprechen für ein vermindertes Risiko, 0,33–3 für potenzielle Bias und 3–10 für ein erhöhtes Risiko, [logarithmierte Skala]) [23].

Bei Nichtansprechen auf Säureblocker kann ein Alginat (Gaviscon Dual®) sehr hilfreich sein. Nach den Mahlzeiten und vor dem

Schlafengehen eingenommen, geht es nach Kontakt mit der Säure in eine gelartige Struktur über, die sich auf den Speisebrei legt und mechanisch einen Reflux in den Ösophagus verhindert. Außerdem neutralisiert das Alginat Magensäure und vermindert die Gallensäureaktivierung. Das Alginat reduziert ebenfalls die aggressive Wirkung von Pepsin [24] und hat den Vorteil, dass es nicht systemisch, sondern nur lokal wirksam ist.

### Lifestyle-Modifikationen

Zusätzlich sind folgende Lifestyle-Modifikationen äußerst hilfreich:

- eventuelles Übergewicht reduzieren
- Reduktion von Alkohol, Schokolade, Zitrusfrüchten, tomatenbasierten Produkten
- Vermeidung von Pfefferminze, Kaffee, Nikotin

Der Einfluss von Kaffee bzw. Koffein auf die Refluxkrankheit ist umstritten. Durch eine erhöhte Gastrinausschüttung wird auf der einen Seite vermehrt Magensäure produziert; andererseits bewirkt Gastrin aber auch einen erhöhten Tonus des unteren Ösophagussphinkters, der einen Reflux verhindern würde. Am sinnvollsten ist es, den Patienten auf einen möglichen negativen Einfluss hinzuweisen, wobei dieser letztlich individuell ausgetestet werden muss. Eiweißreiche Ernährung wird empfohlen, vermutlich bewirkt dies eine erhöhte Gastrin-freisetzung, welche wiederum den Tonus des unteren Ösophagussphinkters erhöht [25].

Medikamente, welchen den Tonus des Sphinkters heruntersetzen, wie Kalziumantagonisten (z. B. Verapamil) [26], aber auch relaxierende Medikamente wie Diazepam sollten vorsichtig verwendet werden und der mögliche Einfluss auf die Refluxerkrankung dem Patienten mitgeteilt werden.

Das Vermeiden großer Mahlzeiten generell und vor allem vor dem Liegen sowie das Höherstellen des Bettes am Kopfende ist bekanntermaßen sinnvoll.

### Kausale Therapie

Als Alternative zur rein symptomatischen Dauertherapie mit Säureblockern mit kontinuierlicher Veränderung der Verdauungsaufgaben des Magens und möglichen Lang-

zeitnebenwirkungen bieten sich kausale minimal invasive laparoskopisch-chirurgische Maßnahmen an. Diese besteht unter anderem aus der Hiatoplastik, welche die häufigste Ursache der GERD, den Zwerchfellbruch, beseitigt. Somit ist diese die kausale Therapie.

### Indikationen für die chirurgische Behandlung

Wenn als Ursache des gastroösophagealen Refluxes mittels sorgfältiger Anamnese, Gastroskopie und eventuellen Zusatzuntersuchungen (24-Stunden-pH-Metrie, Impedanzmessung, Manometrie, Röntgenuntersuchung) eindeutig eine insuffiziente Verschlussfunktion festgestellt wurde, sollte an eine Antirefluxoperation gedacht werden. Über diese Möglichkeit sollte der Patient in folgenden Situationen aufgeklärt werden:

### Mechanisch defekter Speiseröhren-Magen-Verschluss

Bei Patienten mit defizientem gastroösophagealen Sphinkter können Medikamente zwar die säurebedingten Schleimhautschäden kontrollieren; ständige Rückfälle und die hieraus folgende Notwendigkeit einer lebenslangen medikamentösen Behandlung lassen die Antirefluxoperation jedoch besonders sinnvoll erscheinen.

### Volumenreflux

Patienten, die unter einem massiven Reflux von Speisen leiden, sollten frühzeitig über die Möglichkeit der chirurgischen Therapie aufgeklärt werden.

### Unzureichende Compliance

Die Refluxerkrankung ist eine chronische, oft lebenslange Erkrankung. Viele Patienten schaffen es nicht (oder sind nicht dazu bereit), gewissenhaft säurehemmende Medikamente einzunehmen und gravierende Veränderungen und Einschränkungen in ihrem Lebensstil vorzunehmen.

### Aspirationsschäden

(Stiller) Reflux von Mageninhalt, auch wenn er säurefrei ist, kann Kehlkopf, Bronchien, Lunge und sogar die Zähne schädigen. Die Kontrolle der säurebedingten Symptomatik durch Medikamente darf dabei nicht über den persistierenden Reflux hinwegtäuschen. Erst eine Antirefluxoperation kann diese Situation beenden.

## Versagen der medikamentösen Therapie

Ein kleiner Anteil der Patienten spricht auf die Behandlung mit säurehemmenden oder anderen Medikamenten nicht an. Hier kann, sofern andere Beschwerdeursachen ausgeschlossen sind, die Operation indiziert sein.

## Minimalinvasive endoskopische Verfahren

Die endoskopischen Antirefluxverfahren zeichnen sich dadurch aus, dass sie komplett endoskopisch transoral durchgeführt werden können und keine Inzisionen nötig sind. Sie lassen sich in Injektions- und Implantationsverfahren, Radiofrequenzablation (RFA) und Nahtverfahren unterteilen. Nachteil aller dieser trans-oral-endoskopischen Verfahren ist, dass keine Hiatoplastik erfolgen kann. Das heißt die eigentliche Ursache, der erweiterte Hiatus oesophageus und die Verlagerung der Kardie nach kranial mit Verminderung der Spannung des Ösophagus, wird nicht behandelt. Keines dieser Verfahren ist derzeit routinemäßig einsetzbar.

## Laparoskopische Verfahren mit Implantaten

Um den Druck auf den unteren Teil der Speiseröhre zu erhöhen, wurde bereits vor 35 Jahren versucht, silikongefüllte Kissen (Angelchick-Prothese) um die Kardie zu legen. Die Wirkung war gut, möglicherweise, da durch das Implantat die Speiseröhre gestreckt wurde [27]. Die Langzeitergebnisse waren schlecht, da die Fremdkörper nicht am vorbestimmten Ort blieben und teilweise in den Ösophagus perforierten.

Derzeit wird ein ähnliches Verfahren erprobt, bei dem ein Magnetring um die Kardie gelegt wird (Linx-System®). Die ersten Ergebnisse sind zwar ermutigend, Langzeitergebnisse stehen jedoch noch aus. Zudem erfolgt auch bei diesem Verfahren keine Reparatur der Zwerchfellhernie mittels Hiatoplastik und keine Korrektur der Lage der Kardie.

## Stimulator

Das Speiseröhren-Stimulationssystem (EndoStim®-System) besteht aus einem Stimulator (ähnlich wie ein Herzschrittmacher) und 2 Elektroden sowie deren Verbindung zum Stimulator. Die Elektroden werden mit-

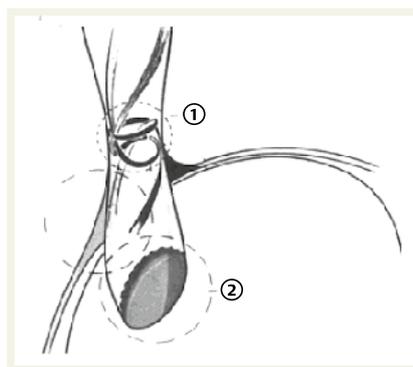
hilfe eines einfachen laparoskopischen Verfahrens (minimalinvasive Schlüssellochoperation) am unteren Ösophagussphinkter platziert. Der Stimulator wird im Bauchbereich implantiert und gibt den ganzen Tag lang automatisch Impulse an die Elektroden ab, die der Patient jedoch normalerweise nicht spürt. Damit wird die Tätigkeit der Muskulatur im unteren Ösophagus angeregt. Vorteil dieser Methode ist, dass keine zirkuläre Freilegung der Speiseröhre erforderlich ist, Nachteil ist das Fremdmaterial. Ob nach einer gewissen Zeit der Stimulator entfernt werden kann und die Muskulatur durch die Stimulation gekräftigt wurde, wäre ein möglicher Vorteil dieser Methode.

## Chirurgisch-laparoskopische Therapie

Klassischerweise bestanden die theoretischen Überlegungen zu den Prinzipien der Operationstaktik aus 2 Teilen:

- Beseitigung des Zwerchfellbruchs
- Wiederherstellung des Verschlussmechanismus am unteren Ende der Speiseröhre, wodurch der Rückfluss verhindert wird

In der Praxis heißt dies meist: Hiatoplastik und Bilden einer Manschette, der Fundoplikatio; entweder in klassischer Weise Bilden einer 360°-Manschette nach Nissen oder um deren Nebenwirkungen (Gasbloat, Dysphagie) zu reduzieren, Bilden einer dorsalen Teilmanschette nach Toupet oder einer vorderen Teilfundoplikatio nach Dor.



► **Abb. 2** Bestandteile der Kardie, die auf Öffnungs- und Verschlussfunktion wirken [Bildquelle: Kunath U, Stelzner F. Die funktionelle Anatomie der unteren Speiseröhre bei der Refluxkrankheit. F. Langenbecks Arch Chiv 1978; 347: 271. doi:10.1007/BF01579341 (rerif)].

1: apolares Muskelfaserschraubensystem;  
2: Einmündungsebene

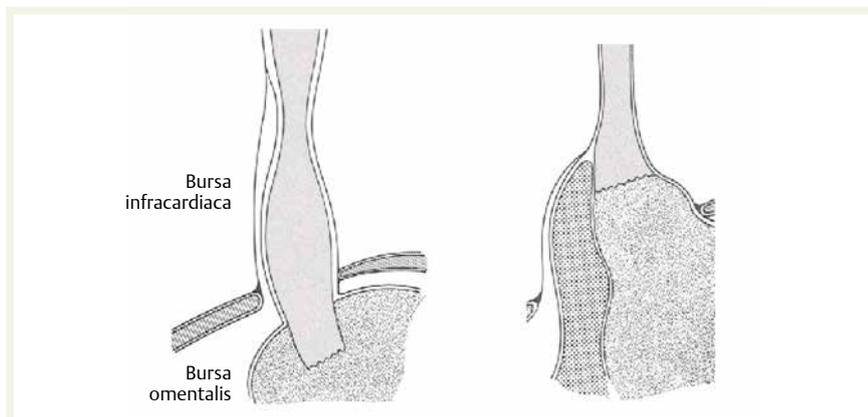
Dass die Dysphagie bei steigender Einhüllung, 90°, 180° und 360° zunimmt, ist logisch und nachgewiesen [28]. Trotzdem kommt es nach Fundoplikatio zu Rezidiven (s. Diskussion). Eine Fundoplikatio versagt teilweise, weil sie durch Magenfundusfaltenbildung einen Ringsphinkter bildet, den es an dieser Stelle gar nicht gibt und dabei das ganz anders gebaute, als paradoxer Sphinkter eingerichtete Abschlusssystem am unteren Ösophagus einsperrt und behindert. In jahrzehntelangen anatomischen Studien wies Stelzner nach, dass es einen Ringmuskel am unteren Ösophagusende nicht gibt, dass das Abschlusssystem sozusagen paradox arbeitet: offen haltend und transportierend, statt abschließend und zurückhaltend [29].

Diese bei der Speiseröhre – in der Organwand verborgene – unauffällige Muskelarchitektur, die einen Ring und Längsmuskeln vortäuscht, bildet tatsächlich am Ösophagus ein apolares Muskelfaserschraubensystem (► **Abb. 2, ①**).

Kontinuierliche, schräge Schraubenwindungen sind bei Kontraktion im axialen Lumen offen, bei Dehnung geschlossen [8]. Die Öffnung des Mageneingangs wird durch aktive Verkürzung der Schraubenfasern im Schluckakt durch Aufhebung der Längsspannung des Organs erzielt, wodurch ein Reflux begünstigt wird.

Eine Entspannung dieser besonderen Muskulatur kann allein durch eine geringere Neigung der Einmündungsebene der Speiseröhre in den Magen (► **Abb. 2, ②**) verursacht werden (diese darf nicht mit dem His'schen Winkel verwechselt werden [► **Abb. 1, ⑧**]). Diese Einmündungsebene (► **Abb. 2, ②**), welche beim Säugling annähernd in der Transversalebene vorliegt, bedingt geradezu eine Öffnungsbereitschaft. Dies ist einer der Gründe, für die mit Milch verschmierten Schultern von frischen gewordenen Eltern. Weiterhin wird die Öffnungsbereitschaft durch folgende anatomische Besonderheit unterstützt: Im hinteren Hiatus findet bei jedem Schluckakt eine vermehrte Gleitbewegung des gastro-ösophagealen Übergangs statt.

Begünstigt wird eine über das physiologische Maß hinausgehende Gleitbewegung, bedingt durch die Persistenz der Bursa



► **Abb. 3** Schema zur Pathomechanik der axialen Hiatusgleithernie. Links: ein Zustand mit Persistenz der Bursa infracardiaca, die (rechts) zum Hochgleiten der Kardia disponiert. Ein Fettfortsatz vom kleinen Netz begleitet und unterstützt diesen Prozess [Bildquelle: Kunath U [1979] Die Biomechanik der unteren Speiseröhre. Gastroenterologie und Stoffwechsel. Thieme, Stuttgart (rerif)].

infracardiaca (► **Abb. 3**). Diese befindet sich rechts dorsal, dem unteren Speiseröhrenende anliegend und kommuniziert mit der Bursa omentalis (► **Abb. 3**) [29].

Auf diesen Überlegungen, den anatomischen Untersuchungen Stelzners und unserer langjährigen klinisch-praktischen Erfahrung gründet sich die Grundlage einer chirurgischen Therapie der Refluxkrankheit.

Nicht das Anlegen einer Fundoplikatio, sondern das Strecken (respektive das Wiederherstellen der Längsspannung) des Ösophagus, die Rekonstruktion der Steilheit der Einmündungsebene sowie des His'schen Winkels und die Beseitigung des dorsalen Gleitspalts. In dem von uns entwickelten und favorisierten BICORN-Verfahren (BICORN: Biological Conservative Reconstruction) setzen wir diese Kriterien um und verleihen den Magenfundus wieder seine ursprüngliche halbmondförmige Gestalt (► **Abb. 4**).

Ergänzend muss bemerkt werden, dass es bei großen HH, zu erwartender starker körperlicher Belastung oder sehr schwachem Gewebe sinnvoll sein kann, den Verschluss der HH durch Kunststoffnetzannahme zu verstärken.

Wir führen die Antirefluxchirurgie seit dem Jahr 1992 laparoskopisch durch und haben in diesen 25 Jahren über 2600 Patienten bei 0% Mortalität laparoskopisch operiert.

Neueste klinisch-prospektive Untersuchungen an einem Kollektiv bei rund 300 von uns operierten Patienten in den letzten 3 Jahren zeigen sehr zufriedenstellende Ergebnisse (Publikation ausstehend 2017/18). Dies spiegelt sich auch in der subjektiven Patientenzufriedenheit wider: Über 90% würden sich diesem Eingriff zur Therapie der Refluxkrankheit wieder unterziehen.

### Barrett-Ösophagus

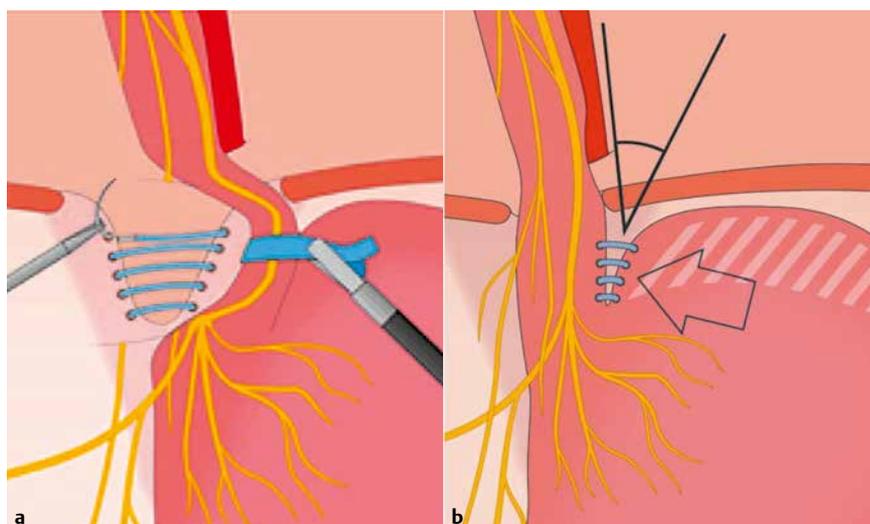
Der Barrett-Ösophagus ist bei ca. 1,3–1,6% der Gesamtbevölkerung nachzuweisen. Rund 5–15% der Patienten mit chronischem Sodbrennen bzw. GERD weisen be-

reits einen Barrett-Ösophagus mit metaplastischen Veränderungen auf, in denen das normale Pflasterzellepithel der Speiseröhre zu einem spezialisierten Zylinderepithel umgewandelt wird [30]. Sowohl die einfache Refluxkrankheit, GERD, wie auch der Barrett-Ösophagus sind mit einem erhöhten Risiko für ein Adenokarzinom assoziiert. Zwar bleibt das Risiko für diesen Speiseröhrenkrebs in der Allgemeinbevölkerung sehr niedrig, die Prognose dieses Karzinoms ist mit 5-Jahres-Überlebensraten von unter 20% schlecht.

Das Adenokarzinom der Speiseröhre kann sich aus einem Barrett-Ösophagus über progressive Dysplasiestadien entwickeln. So beträgt das Krebsrisiko bei Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie 0,1–0,5% pro Patientenjahr, bei schon hochgradiger Dysplasie hingegen 6–19% pro Patientenjahr [30].

Die frühere Einteilung des Barrett-Ösophagus in den langen ( $\geq 3$  cm) und kurzen ( $< 3$  cm) ist heute ersetzt durch die „CM“- oder „Prag-Klassifikation“.

Dabei wird jeweils separat die Länge des zirkumferentiellen (C) bzw. die maximale Länge des Barrett-Ösophagus inkl. zungenförmiger Ausläufer (M) vom gastroösophagealen Übergang ausgehend bestimmt. Die HH, die bei vielen Patienten gleichzeitig besteht, wird bei der Längenmessung nicht berücksichtigt.



► **Abb. 4** a Verschluss der Bruchlücke (Hiatushernie); b His'scher Winkel, auf das physiologische Maß (60–65°) korrigiert, [Bildquelle: Ablaßmaier]

Ob allerdings mit der Länge des Barrett-Segments das Risiko der malignen Transformation steigt, wird unterschiedlich beurteilt [31]. Daten aus jüngst publizierten Langzeitstudien haben zudem deutlich gemacht, dass das Risiko der Entwicklung von intraepithelialen Neoplasien (IEN; früher Dysplasie genannt) weitaus geringer ist, als noch vor wenigen Jahren angenommen: Während bisher noch von einer Neoplasieentwicklung von 0,5 % pro Patientenjahr ausgegangen wurde, legen jüngste Daten ein Risiko von 0,1–0,2 % pro Patientenjahr nahe [16, 31].

Es gibt Hinweise, dass sich Barrett-Veränderungen zurückbilden, teilweise wurden nach chirurgischer Therapie mittels Fundoplikatio Rückbildungsraten bis über 50 % dokumentiert [32].

Das Vorhandensein einer HH nach der Studie von Shimoyama scheint die Regression von Barrett-Veränderungen statistisch gesehen zu reduzieren [33]. Es ist zu überlegen, ob das Ergebnis dieser Längsschnittstudie, durchgeführt an 779 Patienten, dazu motivieren sollte, bei Barrett-Ösophagus und diagnostizierter HH die chirurgische Therapie der HH frühzeitig zu empfehlen. Die Ergebnisse dieser empirischen Studie erscheinen vor dem Hintergrund der Ergebnisse der anatomischen Studien von Stelzner über die Funktionsweise des Verschlusssystems am ösophagokardialen Übergang logisch.

Dass eine Therapie zur Refluxkontrolle, sei sie medikamentös durch PPI oder mittels Antirefluxchirurgie effektiv das Risiko der Weiterentwicklung von Dysplasien oder der Entwicklung eines Adenokarzinoms reduziert, ist z. B. in der retrospektiven Studie von Brown im Jahr 2015 bei 1830 Patienten mit Barrett-Ösophagus beschrieben [34].

Ziel der Diagnostik und Kontrolle von metaplastischen Veränderungen ist die frühzeitige Diagnose neoplastischer Entwicklungen, da dann die Therapie endoskopisch durchführbar ist.

Nach dem derzeitigen Wissensstand gibt es keine Indikation, einen nicht neoplastischen Barrett-Ösophagus lokal, z. B. durch thermische Ablationsverfahren zu therapieren.

Um neoplastische Veränderungen zu erkennen, ist es wichtig, dass vor der entsprechenden bioptischen Diagnostik entzündliche Veränderungen möglichst durch eine adäquate Therapie zur Abheilung gebracht werden. Es wird zunächst für ca. 4 Wochen eine PPI-Behandlung durchgeführt. Dann erst wird die Barrett-Schleimhaut bioptisch untersucht.

Das Vorgehen bei niedriggradigen IEN hängt davon ab, ob es bei der endoskopischen Untersuchung sichtbare Strukturaffaligkeiten gibt (dann ist eine endoskopische Resektion dieses Areals indiziert) oder solche fehlen (dann empfiehlt sich eine kurzfristige endoskopische Kontrolle, alternativ kann eine thermische Ablation z. B. mittels RFA erfolgen).

Ein Teil der niedriggradigen IEN ist im Verlauf nicht mehr nachweisbar, jedoch besteht andererseits statistisch ein erhöhtes Risiko, dass sich eine hochgradige Neoplasie entwickelt. Diese ist immer therapiebedürftig, entweder durch endoskopische Mukosaresektion (EMR) oder Submukosadissektion (ESD). Dagegen sollten zur Therapie der hochgradigen IEN ablativ Verfahren (RFA, Argon-Plasma-Koagulation, fotodynamische Therapie) nicht zum Einsatz kommen, weil durch diese Verfahren eine histologische Untersuchung nicht möglich ist. Das histologische Ergebnis ist jedoch zur genauen Einschätzung des Befunds unerlässlich, denn nur dadurch wird ein Staging der Tiefeninfiltration und damit eine Klärung ermöglicht, ob die endoskopische Resektion als Therapie ausreicht (in 30–50 % der Fälle mit einer präinterventionell diagnostizierten hochgradigen IEN liegt bereits in Einzelfällen ein manifestes Karzinom vor).

Auch für mukosale Karzinome (T1m), sowie in Einzelfällen auch für Karzinome, die die oberste Schicht der Submukosa infiltrieren (sm1), ist heute die endoskopische Resektion Standard. Operationen sind dagegen lediglich dann erforderlich, wenn entweder zusätzliche histologische Risikofaktoren bestehen (wie z. B. niedrige Differenzierung und bzw. oder Invasion von Blut- oder Lymphgefäßen) oder am endoskopische Resektat eine tiefere Wandinfiltration nachgewiesen wurde. Um das Risiko für metachrone Neoplasien zu reduzieren, sollte nach erfolgreicher endoskopischer Thera-

pie von Neoplasien der nicht neoplastische Barrett-Ösophagus einer Ablation zugeführt werden, heute vorzugsweise mittels RFA. Trotzdem muss bei Patienten nach endoskopischer Therapie neoplastischer Veränderungen ein striktes Follow-up erfolgen, da weiter ein erhöhtes Risiko für metachrone Tumoren besteht [16]. Dies ist unabhängig, ob eine Therapie mit PPI oder eine chirurgische Antirefluxoperation erfolgte.

Die Überwachungsintervalle richten sich nach dem Vorhandensein und dem Schweregrad der intraepithelialen Neoplasien (in Anlehnung an [16]). In Abhängigkeit vom Vorhandensein von intraepithelialen Neoplasien werden folgende Überwachungsintervalle empfohlen:

- keine intraepitheliale Neoplasie: Kontrolle nach 1 Jahr
- leichtgradige intraepitheliale Neoplasie: im 1. Jahr halbjährlich, dann jährlich; alternativ kann eine Ablation erfolgen
- hochgradige intraepitheliale Neoplasie: endoskopische Therapie (EMR oder ESD)

Eine Entwicklung von NERD zu ERD oder zu metaplastischen Barrett-Veränderungen oder gar zu intraepithelialer Neoplasie wird sowohl durch medikamentöse als auch operative Therapie verzögert bzw. z.T. verhindert oder es wird eine Zurückbildung der Barrett-Veränderungen beobachtet.

Nach Diagnose eines Barrett-Ösophagus sind trotz medikamentöser oder operativer Therapie regelmäßige endoskopische Kontrollen erforderlich, um frühzeitig eventuell auftretende Neoplasien zu diagnostizieren und zu therapieren.

## Diskussion

Die entscheidende Frage ist, welche therapeutische Option vorgezogen werden sollte. Wird das operative Procedere betrachtet – in der Praxis heißt dies meist Fundoplikatio – stehen hier die mit der Fundoplikatio verbundenen Nebenwirkungen, sowie das Auftreten von Hernienrezidiven im Fokus. Carl und Frantzides untersuchten die Ergebnisse von über 10 735 durchgeführten Fundoplikationen in der bis ins Jahr 2001 verfügbaren Literatur. Sie ermittelten, dass bei über 50 % der Patienten das Hernienrezidiv, die Ursache für den Re-Eingriff war [35].

Hunter et al. kommen auf Rezidivraten, klinische und bzw. oder radiologische Rezidive, zwischen 47–61 % (n = 285). Bei diesen Patienten lag ein Slippen des Fundoplikats, durch den Hiatus oesophageus nach intrathorakal, vor [36].

In der LOTUS-Studie – einer europäischen Multicenterstudie, in der 372 Patienten in eine medikamentös (n = 192) und eine operativ therapierte Gruppe (n = 180) randomisiert wurden – ist bezüglich einer kompletten symptomorientierten Remission nach 3 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt worden. Nach 5 Jahren betrug die Remissionsrate zwischen beiden Gruppen lediglich 92 % in der mit PPI-Gruppe vs. 85 % in der durch die Fundoplikatio behandelte Gruppe (p = 0,048).

Regurgitationen waren signifikant schlechter in den Griff zu bekommen in der Gruppe, welche ausschließlich medikamentös behandelt wurde (13 vs. 2 %, p < 0,001) [37, 38]. Dies wird in der klinischen Praxis besonders deutlich bei Patienten, die unter einem Volumenreflux leiden. Eine Symptomkontrolle wird hier medikamentös besonders selten erreicht.

## Fazit

Die derzeitige Therapie des gastroösophagealen Refluxes ist effektiv und vergleichsweise nebenwirkungsarm sowohl medikamentös als auch kausal operativ etabliert. Statistisch gesehen sind die Erfolgsraten beider Therapien wenig unterschiedlich. Eine langfristige hoch dosierte Therapie mit PPI scheint mit geringen Risiken verbunden. Die Alternative einer operativen Therapie sollte dem Patienten mitgeteilt werden. Wichtig ist, dem Patienten beide Therapiemethoden zu erklären, damit mit ihm gemeinsam die richtige Behandlung gewählt wird, bzw. der Patient für seine individuelle Beschwerdesituation die richtige Entscheidung treffen kann.

## Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, dass ein Interessenskonflikt insofern besteht, da sie die Leitung des Refluxzentrums München innehaben.

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. Bernd Ablaßmaier**

Refluxzentrum München  
Wolfratshäuser Str. 44 A  
82049 Pullach

**Sven Ablaßmaier**

Refluxzentrum München

## Literatur

- [1] Ott DJ, Gelfand DW, Chen YM et al. Predictive relationship of hiatal hernia to reflux esophagitis. *Gastrointest Radiol* 1985;10 (4): 317–320
- [2] Sontag SJ1, Schnell TG, Miller TQ et al. The importance of hiatal hernia in reflux esophagitis compared with lower esophageal sphincter pressure or smoking. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13 (6): 628–643
- [3] El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63 (6), 871–880
- [4] El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: Persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (6): 720–737
- [5] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006, 101 (8): 1900–1920
- [6] Kenneth R, DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005: 100 (1): 190–200
- [7] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (3): 308–328
- [8] Stelzner F. Dehnverschluss der Speiseröhre. *Chirurg* 2015; 8: 752–760
- [9] Hom C, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: Diagnosis and treatment. *Drugs* 2013; 73 (12): 1281–1295
- [10] Campbell R, Kilty SJ, Hutton B et al. The Role of Helicobacter pylori in Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 156 (2): 255–262
- [11] Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA et al. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clin Cardiol* 2012; 35 (3): 180–186
- [12] Roman C, Bruley des Varannes S, Muresan L et al. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (28): 9592–9599
- [13] Cristian DA, Constantin AS, Barbu M et al. Paroxysmal postprandial atrial fibrillation suppressed by laparoscopic repair of a giant paraesophageal hernia compressing the left atrium. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24 (1): 113–116
- [14] Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373 (17): 1640–1648
- [15] Orel R, Murch S, Amil Dias J et al. Eosinophilic esophagitis that develops during therapy with proton pump inhibitors: Case series and possible mechanisms. *Acta Gastroenterol Belg* 2016; 79 (2): 245–250
- [16] Labenz J, Koop H, Tannapfel A et al. The epidemiology, diagnosis, and treatment of Barrett's carcinoma. *Dtsch Arztebl* 2015; 112 (13): 224–233; quiz 234
- [17] Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2015; 64 (3): 373–380
- [18] Saritas Yuksel E, Hong SK, Strugala V et al. Rapid salivary pepsin test: Blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2012; 122 (6): 1312–1316
- [19] Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C. The natural history of gastro-oesophageal reflux disease: A comprehensive review. *Dis Esophagus* 2016; 30 (2): 1–9
- [20] Schlottmann F, Herbella FA, Allaix ME et al. Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg* 2017; 41: 1685. doi:10.1007/s00268-017-3955-1
- [21] Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 (7): 1295–1302
- [22] O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B12 status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2012; 108 (11): 1948–1961
- [23] Masclee GM, Coloma PM, Kuipers EJ et al. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (5), 749–759
- [24] Strugala V, Avis J, Jolliffe IG et al. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids - key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 1021–1028
- [25] Cohen S, Lipshutz W, Hughes W. Role of gastrin supersensitivity in the pathogenesis of lower esophageal sphincter hypertension in achalasia. *J Clin Invest* 1971; 50 (6): 1241–1247

- [26] Becker BS, Burakoff R. The Effect of Verapamil on the Lower Esophageal Sphincter Pressure in Normal Subjects and in Achalasia. *Am J Gastroenterol* 1983; 78 (12): 773–775
- [27] Stelzner F, V Mallek D, Schneider B: Stretching esophagopexy on the gastric wall is the best treatment for gastroesophageal reflux disease. *Zentrabl Chir* 2004; 129: 345–349
- [28] Broeders JA, Sportel IG, Jamieson GG et al. Impact of ineffective oesophageal motility and wrap type on dysphagia after laparoscopic fundoplication. *Br J Surg* 2011; 98: 1414–1421
- [29] Kunath U, Stelzner F. Die funktionelle Anatomie der unteren Speiseröhre bei der Refluxkrankheit. *Langenbecks Arch Chir* 1978; 347: 271–277
- [30] Khieu M, Bhimji S. Barrett Esophagus. Im Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430979>; Stand 03.07.2017
- [31] Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365 (15): 1375–1383
- [32] Biertho L, Dallemagne B, Dewandre JM. Laparoscopic treatment of Barrett's esophagus: Long-term results. *Surg Endosc* 2007; 21 (1): 11–15
- [33] Shimoyama S, Ogawa Biertho L, Dallemagne B et al. Laparoscopic treatment of Barrett's esophagus: long-term results. Chronological changes in a community-based cohort. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8060–8066
- [34] Brown CS, Lapin B, Wang C et al. Reflux control is important in the management of Barrett's Esophagus: results from a retrospective 1830 patient cohort. *Surg Endosc* 2015; 29: 3528–3534
- [35] Hunter JG, Smith CD, Branum GD et al. Laparoscopic fundoplication failures: patterns of failure and response to fundoplication revision. *Ann Surg* 1999; 230 (4): 595–604
- [36] Carlson MA, Frantzides CT. Complications and results of primary minimally invasive antireflux procedures: a review of 10,735 reported cases. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 428–439
- [37] Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27 (3): 401–414
- [38] Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S et al. Laparoscopic Antireflux Surgery vs Esomeprazole Treatment for Chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305 (19): 1969–1977