

Diagnostik, Surveillance und Therapie

Barrett-Ösophagus

Beim Barrett-Ösophagus handelt es sich um eine Metaplasie der Ösophagusmukosa, die ursächlich mit der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit in Zusammenhang gebracht wird und dessen Prävalenz gemäss grossen populationsbasierten Studien bei ca. 1–2 % liegt. Im folgenden Artikel werden die Risikofaktoren, die Modalitäten des Screenings sowie das Management anhand der neusten Literatur besprochen.

In verschiedenen Ländern werden unterschiedliche histologische Definitionen für den Barrett-Ösophagus verwendet (1) (Deutschland, USA, Frankreich: Histologischer Nachweis einer *intestinalen Metaplasie inkl. Becherzellen*; UK, China, Japan: *Zylinderepithel* (2)). Dies muss beim Studium von Literatur und Guidelines berücksichtigt werden. Makroskopisch liegt typischerweise eine lachsfarbene Mukosa vor (Abb. 1). Die endoskopische Beschreibung erfolgt mittels der **Prag-Klassifikation**, die die zirkuläre Ausdehnung (C) und die maximale Ausdehnung (M) der lachsfarbenen Mukosa nach proximal in den Ösophagus in Zentimetern umfasst, gemessen vom gastro-ösophagealen Übergang (z. B. C2M5 für zirkuläre Ausdehnung 2 cm und maximale Ausdehnung 5 cm, Abb. 2).

Prävalenz/Risikofaktoren

Die Prävalenz des Barrett-Ösophagus liegt gemäss grossen populationsbasierten Studien bei ca. 1–2 %. Das Risiko für das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus ist erhöht bei zunehmendem Alter, männlichem Geschlecht, familiärer Vorbelastung und kaukasischer Ethnie (im Vergleich zu dunkler Hautfarbe/hispanischer Abstammung), beim Vorliegen von chronischen GERD-Symptomen und/oder einer Hiatushernie, viszeraler Adipositas sowie Nikotinkonsum (Tabelle 1) (3). Eine Statin-Therapie wiederum scheint einen gewissen protektiven Effekt zu haben, bei NSAR-Einnahme sind die Daten widersprüchlich (4, 5). Alkoholkonsum stellt einen Risikofaktor für das Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms dar, nicht aber für einen Barrett-Ösophagus oder ein Adenokarzinom des Ösophagus.

Das Risiko einer Progression im Sinne von Auftreten von Dysplasie oder gar einem Adenokarzinom im Bereich von Barrett-Mukosa ist erhöht bei zunehmendem Alter, grösserer Länge der Barrett-Mukosa, Nikotinkonsum sowie dem Vorliegen eines Ulkus im Bereich der Barrett-Mukosa.

Screening

Bezüglich der Indikation zum Screening (d.h. zur Gastroskopie zwecks Suche nach Barrett) weichen die Empfehlungen je nach Guidelines voneinander ab. Die deutschen SK2-Leitlinien der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) empfehlen eine Gastroskopie bei «mehrfährigen Refluxbeschwerden zur Aufdeckung eines Barrett-Ösophagus» (1). Die US-amerikanischen Guidelines empfehlen ein Screening für Barrett-Ösophagus *bei Männern* mit entweder chronisch andauernden (> 5 Jahre) oder mindestens wöchentlichen auftretenden Refluxbeschwerden und 2 oder mehr der folgenden Risikofaktoren (3):



Dr. med. Matthias Sauter
Zürich



Prof. Dr. med. Stephan R. Vavricka
Zürich

- ▶ Alter > 50 Jahre
- ▶ Kaukasische Ethnie
- ▶ Viszerale Adipositas
- ▶ Positive Raucheranamnese
- ▶ Erstgradig Verwandter mit bestätigtem Barrett-Ösophagus/ Adenokarzinom des Ösophagus

Bei Frauen besteht diese amerikanische Empfehlung nicht, wobei ein Screening bei Vorliegen von «multiplen» Barrett-Risikofaktoren bei Frauen dennoch erwogen werden kann. Dies sollte auch individuell mit den Patientinnen besprochen und die Vor- und Nachteile eines Screenings sollten dargelegt werden.

Liegt makroskopisch in einer Gastroskopie der Verdacht auf einen Barrett-Ösophagus von > 1cm Länge vor, so sollte eine Biopsientnahme aus allen vier Quadranten und über die gesamte Länge der postulierten Barrett-Mukosa (alle 1–2cm) erfolgen. Zudem sollte sämtliche Mukosa mittels eines hochauflösenden Endoskops inspiziert werden, so dass zusätzliche Auffälligkeiten (Erhabenheiten, vergrößerte Mukosa) separat biopsiert werden können. In der letzten Zeit werden zunehmend auch zusätzliche Hilfsmittel wie die Chromoendoskopie mittels Indigocarmin oder Essigsäure sowie die computergestützte Chromoendoskopie (NBI, *narrow band imaging*) eingesetzt.

Histologische Aufarbeitung/Klassifikation

Bei der histologischen Aufarbeitung werden neben dem Vorliegen von Barrett-Mukosa ohne Dysplasien eine Barrett-Mukosa mit *niedriggradiger intraepithelialer Neoplasie* (low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN), *hochgradiger intraepithelialer Neoplasie* (high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN), und ein mukosales Karzinom im Barrett-Ösophagus unterschieden. Wenn histologisch entzündliche Veränderungen gesichtet werden, ist ggf. die Wiederholung der Biopsie nach 4-wöchiger PPI-Therapie sinnvoll, da entzündliche Veränderungen die histologische Diagnostik erschweren.

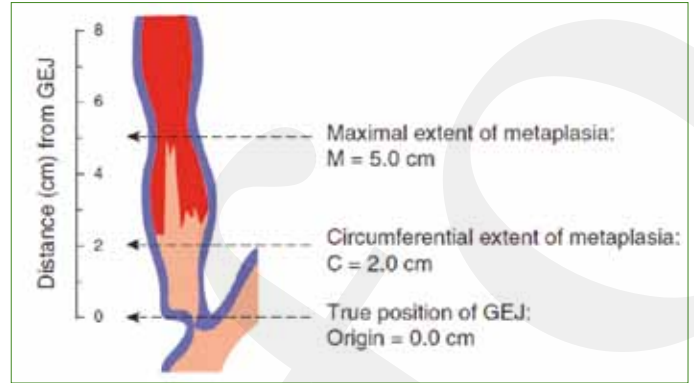
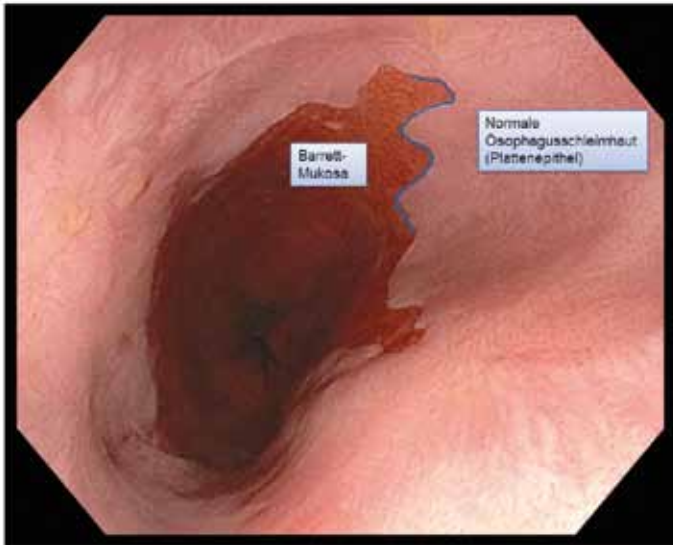


Abb. 2: Beschreibung des Barrett-Ausmasses gemäss der Prag-Klassifikation (hier C2M5) (adaptiert von ACG Clinical guidelines Barrett Esophagus, N. Shaheen et al, 2013 (3)); GEJ: Gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction)

Abb. 1: Endoskopie-Bild aus einem Ösophagus mit langstreckiger Barrett-Mukosa

Liegt mindestens eine niedrig-gradige intraepitheliale Neoplasie vor (LGIN), sollte eine Zweitbeurteilung durch einen Referenzpathologen mit Erfahrung in ösophagealer Histopathologie erfolgen, da es leicht zu einer Fehlinterpretation entzündlicher und regenerativer Veränderungen kommen kann und die Zweitbeurteilung in der Mehrheit der Fälle zu einer Rückstufung auf «keine Dysplasie» führt (1,6).

Management bei Vorliegen eines Barrett-Ösophagus

Es gibt zwar Hinweise, dass Magensäure einen DNA-schädigenden Effekt auf die Ösophagusschleimhaut haben könnte, eine klare Therapieempfehlung für Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) kann aufgrund fehlender prospektiver kontrollierter Studien jedoch nicht gegeben werden. Somit gibt es gemäss heutigem Kenntnisstand keine Möglichkeiten für eine richtige Prävention eines Barrett-Karzinoms bei Vorliegen eines Barrett-Ösophagus. Trotz chemopräventivem Effekt von Aspirin oder anderen NSAR in Beobachtungsstudien kann bei hierzu fehlenden prospektiv-randomisierten Studien, relevanten potentiellen Nebenwirkungen der NSAR und unklarer optimaler Dosierung/Therapiedauer zum gegenwärtigen Zeitpunkt ebenfalls keine Empfehlung gegeben werden.

Die Therapie und die Nachsorge bei Diagnose eines Barrett-Ösophagus sind abhängig vom Vorliegen einer Dysplasie und sind nach den Richtlinien der DGVS in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt liegt die Inzidenz des Adenokarzinoms bei Barrett-Ösophagus tiefer als ursprünglich angenommen (wahrscheinlich ca. 0.3% pro Jahr) (7) und die meisten Patienten mit Barrett-Ösophagus sterben an einer anderen Ursache als am Ösophaguskarzinom (8).

Vorgehen bei Barrett ohne Dysplasie

Bei Vorliegen von Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie erfolgt eine endoskopische Kontrolle nach 1 Jahr. Wenn der Befund histologisch bestätigt wird, erfolgt eine erneute Endoskopie alle 3–4 Jahre. Allgemein gilt, dass das Risiko für die Progression in eine HGIN oder gar ein Karzinom stark von der Länge des betroffenen Areals abhängt (9,10). Bei einer Länge von <3 cm ist das Risiko sehr tief

TAB. 1 Risikofaktoren für das Auftreten eines Barrett-Ösophagus (1,3)	
Risikofaktor	Odds ratio (mit 95% Konfidenzintervall)
Alter	OR 4.86; alle 10 Jahre Risiko x 1.5–2
Kaukasische Ethnie	OR Afroamerikaner vs. Kaukasier 0.34 (95% CI: 0.12–0.97)
Männliches Geschlecht	OR Männer vs. Frauen 1.96 (95%-CI 1.77–2.17)
Familiäres Risiko • Verwandter 1. oder 2. Grades	OR 12.23 (95% CI: 3.34–44.76)
Chronische GERD-Symptome	Wöchentlich: OR 2.33 (95% CI: 1.34–4.05) Dauer >5 Jahre.: OR 3.0 (95% CI: 1.2–8.0) Beginn <30. Lebensjahr.: OR 3.0 (95% CI: 31.4–75.8)
Viszerale Adipositas • Waist-to-hip-Ratio ≥0.9 (Männer)/≥0.85 (Frauen):	OR 1.93 (95% CI: 1.1–3.5)2
Nikotinkonsum • Aktive oder ehemalige Raucher vs. «Nie-geraucht»	OR 1.44 (95% CI: 1.2–1.74)

TAB. 2 Empfohlenes weiteres Vorgehen bei Barrett-Ösophagus*	
Neoplasie (Dysplasie)-Grad	Empfehlung Management gemäss DGVS
Keine Neoplasie	Endoskopische Kontrolle nach 1 Jahr, bei Bestätigung alle 3–4 Jahre (UK: alle 2–3 Jahre, wenn >3cm Barrett-Länge)
Leichtgradige intraepitheliale Neoplasie (LGIN)	• Sichtbare Veränderung: endoskopische Therapie (Endoskopische Mukosa-Resektion) • Keine sichtbare Veränderung: ggf. Ablation mit Radiofrequenzablation (RFA); sonst endoskopische Kontrolle im 1. Jahr halbjährlich, dann jährlich
Hochgradige intraepitheliale Neoplasie (HGIN)	Endoskopische Therapie empfohlen (Endoskopische Mukosaresektion), ggf. weitere Therapie

* je nach Dysplasie-Stufe, adaptiert gemäss Richtlinien der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen) (1)

(gemäss einer amerikanischen Studie 0.3% / Jahr), bei zunehmender Barrett-Mukosa-Länge nimmt auch das Risiko zu (0.97% / Jahr bei Barrett-Länge 4–6 cm und 1.6% / Jahr bei Barrett-Länge 10–12 cm) (10). Dies hat dazu geführt, dass beispielweise die britischen Richtlinien das Intervall von der Barrett-Länge abhängig machen (< 3 cm: 3–5 Jahre; > 3 cm: 2–3 Jahre) (2).

Vorgehen bei Barrett mit leichtgradiger intraepithelialer Neoplasie (LGIN)

Bei Vorliegen einer durch einen Referenzpathologen bestätigten LGIN ist das Risiko für eine Progression in eine HGIN oder ein Karzinom relevant mit je nach Studie ca. 8–13% / Jahr (6, 11). Wenn die LGIN im Bereich einer makroskopisch auffälligen Stelle vorliegt, sollte diese endoskopisch reseziert werden. Zudem sollte nach Resektion – oder wenn die Dysplasie in einem makroskopisch unauffälligen Areal gewonnen wurde – eine Ablation des gesamten Barrett-Segmentes z.B. mittels Radiofrequenzablation erfolgen (alternative Methoden wären eine Photodynamische Therapie (PDT) oder Spray-Kryotherapie). Wenn keine Ablation erfolgt, sollte engmaschig verlaufskontrolliert werden. Die DGVS-Guidelines raten zwar nur mit einer offenen Empfehlung zu einer Ablation («kann»-Empfehlung). Aus unserer Sicht ist aufgrund der hohen Progressionsrate des LGIN in eine HGIN und aufgrund der hohen Effektivität der Ablation eine solche aber in jedem Fall zu erwägen. Dies sollte in einem Zentrum mit grosser Erfahrung in dieser Technik erfolgen.

Vorgehen bei Barrett mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (HGIN)

Der Nachweis einer HGIN ist eine klare Indikation für eine Therapie im Sinne einer endoskopischen Resektion, gefolgt von einer Ablation mittels RFA (s.o.). Neben dem therapeutischen Effekt kann so auch eine Aussage zur Tiefeninfiltration und Infiltration von Blut- und Lymphgefässen getroffen werden (Staging). Je nachdem erfolgt die weitere Therapie dann endoskopisch oder aber mittels Ösophagusresektion. V.a. bei einer tiefen submukosalen Infiltration (pT1b) liegt das Risiko für eine lymphogene Metastasierung gemäss Studien bei bis zu 20%. Indikationen für eine Ösophagusresektion sind in Tabelle 3 aufgeführt.

TAB. 3	Indikationen für eine Ösophagusresektion bei Vorliegen HGIN/Ösophaguskarzinom: (1)
	• Lymphgefässinvasion (L1) oder Veneninvasion (V1)
	• Infiltration des oberen Drittels der Submukosa (T1sm1) und Vorliegen eines der folgenden Risikofaktoren: Grösse >20mm, schlechter Differenzierungsgrad (G3)
	• Tiefe Infiltration in die Submukosa (≥500 µm)
	• Tumorrest am basalen Resektionsrand (R1 basal) (bei Tumorrest am lateralen Resektionsrand (R1 lateral) zunächst keine operative Therapie, sondern erneute Endoskopie mit ggf. Nachresektion)

Take-Home Message
◆ Der Barrett-Ösophagus ist eine Metaplasie der Ösophagusmukosa und stellt eine Präkanzerose zum Adenokarzinom dar. Das Risiko für das Auftreten eines Barrett-Ösophagus ist erhöht bei Männern, höherem Alter, weisser Hautfarbe, familiärer Vorbelastung, chronischen GERD-Symptomen, viszeraler Adipositas sowie Nikotinkonsum. Bei langjährigen chronischen Refluxsymptomen (und ggf. weiteren Risikofaktoren wie Adipositas, höherem Alter, Nikotinkonsum) sollte eine Screening-Gastroskopie erwogen werden.
◆ Das Risiko zum Fortschreiten des Barrett Ösophagus zum Karzinom ist wohl geringer als bisher angenommen und hängt vor allem von der Länge des Barrettsegments, aber auch von anderen Risikofaktoren ab.
◆ Das Management des Barrett-Ösophagus hängt von der Länge des veränderten Abschnitts sowie vom Vorliegen von Dysplasien ab (Endoskopische Kontrolle, sofortige endoskopische Resektion, Radiofrequenzablation, Operation).

Dr. med. Matthias Sauter

Prof. Dr. med. Stephan R. Vavricka

Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
 Stadtspital Triemli, Birmensdorferstr. 497
 8063 Zürich
 matthias.sauter@outlook.com

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al. (S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013). Z Gastroenterol. 2014 Nov;52(11):1299-346.
- Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut. 2014 Jan;63(1):7-42.
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol. 2016 Jan;111(1):30-50; quiz 1.
- Khalaf N, Nguyen T, Ramsey D, El-Serag HB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Nov;12(11):1832-9 e6.
- Nguyen T, Khalaf N, Ramsey D, El-Serag HB. Statin use is associated with a decreased risk of Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2014 Aug;147(2):314-23.
- Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. Am J Gastroenterol. 2010 Jul;105(7):1523-30.
- Desai TK, Krishnan K, Samala N et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. Gut. 2012 Jul;61(7):970-6.
- Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Mar;8(3):235-44; quiz e32.
- Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V et al. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Nov;11(11):1430-6.
- Pohl H, Pech O, Arash H et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. Gut. 2016 Feb;65(2):196-201.
- Kestens C, Offerhaus GJ, van Baal JW, Siersema PD. Patients With Barrett's Esophagus and Persistent Low-grade Dysplasia Have an Increased Risk for High-grade Dysplasia and Cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Jul;14(7):956-62 e1.