

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Radiologie und Endoskopie, Klinik für interdisziplinäre Endoskopie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Thomas Rösch

## **Klinisches Langzeitergebnis einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen chirurgischer und endoskopischer Myotomie bei Patienten mit idiopathischer Achalasie**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Sarah Dautel, geb. Oehlerking

aus Hamburg

Hamburg 2023

---

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:**

10.10.2023

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:**

Prof. Dr. med. Thilo Welsch

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:**

Prof. Dr. med. Thomas Rösch

---

## **Inhaltsverzeichnis:**

1. Ziel der Arbeit und Fragestellung.....	5
2. Einleitung .....	5
2.1. Epidemiologie.....	6
2.2. Pathophysiologie und Einteilung der Achalasien.....	6
2.2.1. Die idiopathischen Achalasien .....	6
2.2.1.1. Genetische Disposition .....	7
2.2.1.2. Syndromale Achalasien .....	8
2.2.2. Pseudoachalasien .....	9
2.2.3. Weitere wichtige Differentialdiagnosen.....	9
2.2.3.1. Die eosinophile Ösophagitis.....	9
2.2.3.2. Die Chagas-Krankheit .....	10
2.3. Klinisches Bild der Achalasie.....	11
2.4. Anatomische Grundlagen und Schluckakt .....	11
2.4.1. Makroskopische Anatomie .....	11
2.4.2. Mikroskopische Anatomie.....	12
2.4.3. Der Schluckakt .....	14
2.5. Diagnostik der Achalasie.....	14
2.5.1. Die High-Resolution-Manometrie (HRM) .....	15
2.5.2. Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD).....	22
2.5.2.1. Die Los Angeles-Klassifikation.....	24
2.5.3. Das Timed Barium Esophagogram (TBE) .....	25
2.5.4. Die Dehnbarkeitsmessung / Endo-Flip.....	26
2.6. Die Therapie der Achalasie .....	28
2.6.1. Pharmakologische Therapieansätze.....	28
2.6.2. Botulinumtoxin.....	29

2.6.3. Die pneumatische Dilatation .....	29
2.6.4. Die chirurgische Therapie der Achalasie.....	31
2.6.4.1. Die Entwicklung der Heller-Myotomie.....	31
2.6.4.2. Die Laparoskopische Heller-Myotomie (LHM).....	32
2.6.4.2.1. Technik der LHM .....	32
2.6.4.2.2. Der transthorakale Operationszugang .....	34
2.6.4.2.3. Die roboterassistierte Heller-Myotomie .....	34
2.6.5. Die perorale endoskopische Myotomie (POEM) .....	34
2.6.5.1. Technisches Vorgehen bei der POEM .....	35
2.6.5.2. Sicherheit der POEM.....	40
2.6.6. Die Abgrenzung der POEM zur LHM .....	40
3. Material und Methoden .....	41
3.1. Studiendesign .....	41
3.1.1. Primärer Endpunkt.....	43
3.1.2. Sekundäre Endpunkte .....	44
3.2. Statistische Auswertung .....	44
3.3. Ethikvotum und Studienregistrierung.....	45
3.4. Patientensicherheit und Datenschutz .....	45
3.5. Patientenrecruitment, Ein- und Ausschlusskriterien .....	46
3.5.1. Einschlusskriterien .....	46
3.5.2. Ausschlusskriterien.....	46
3.6. Abbruchkriterien.....	47
3.7. Therapieversagen.....	47
3.8. Studien-Ablauf .....	47
3.8.1. Patienten-Randomisierung.....	47
3.8.2. Datenerhebung / Protokoll des Follow-ups .....	48

3.8.3. Die Generierung der Baseline-Daten.....	48
3.8.3.1. Der Eckardt-Symptom-Score (ESS).....	48
3.8.3.2. Der Reflux-Score / DeMeester-Score.....	49
3.8.3.3. Der GIQLI-Score.....	50
3.8.3.4. Die 24-Stunden-pH-Metrie.....	50
3.8.3.5. Die High-Resolution-Manometrie (HRM).....	51
3.8.3.6. Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD).....	51
3.9. Vorgehen bei POEM.....	51
3.9.1. Verwendete Instrumente (POEM).....	52
3.10. Vorgehen bei LHM mit Dor-Funduplicatio.....	53
4. Ergebnisse.....	54
4.1. Demografische Ergebnisse und Baseline-Daten.....	55
4.2. Adverse Events / Komplikationen.....	56
4.3. Klinischer Erfolg.....	59
4.4. Reflux / Refluxösophagitis.....	64
4.5. GIQLI-Score.....	69
4.6. HRM-Befund - IRP.....	70
4.7. TBE-Befund - Ösophagusweite.....	72
5. Diskussion.....	73
6. Zusammenfassung.....	82
7. Summary.....	83
8. Abkürzungsverzeichnis.....	84
9. Abbildungsverzeichnis.....	86
10. Tabellenverzeichnis.....	87
11. Literaturverzeichnis.....	88
12. Anhang – GIQLI-Fragebogen.....	102

13. Danksagung .....	107
14. Lebenslauf .....	108
15. Eidesstattliche Erklärung .....	109

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulin verwendet. Weibliche und andere Geschlechteridentitäten werden damit ausdrücklich mitgemeint. Sämtliche männliche Formulierungen beziehen sich dabei gleichermaßen auf alle Geschlechter.

## **1. Ziel der Arbeit und Fragestellung**

In der Therapie der idiopathischen Achalasie gab es seit 2010 eine grundlegende Neuerung: Der endoskopische Zugangsweg, die POEM (perorale endoskopische Myotomie), wurde von Haruhiro Inoue in die Klinik eingeführt und ist von vielen Zentren weltweit in das Repertoire der Behandlungsmöglichkeiten aufgenommen worden. Dabei wird der verengte untere Ösophagus sphinkter über eine getunnelte Myotomie gespalten, dies geschieht endoskopisch-peroral ohne äußerlich sichtbare Narben.

Goldstandard in der Achalasietherapie ist bislang die laparoskopische Heller-Myotomie (LHM), meist in Kombination mit einer Hemi-Fundoplicatio nach Dor. Im Rahmen einer multizentrischen europäischen randomisierten Studie hat das UKE (Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf) mit Werner et al. die klinischen Ergebnisse dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie für den Vergleich der POEM und der LHM nach 24 Monaten bereits untersucht und hochrangig veröffentlicht (Werner et al. 2019).

In der vorliegenden Arbeit geht es darum, die Langzeitergebnisse dieser Patienten nach 3 und 5 Jahren hinsichtlich des klinischen Outcomes und den Befunden der durchgeführten Diagnostik zu untersuchen, und mit den Ergebnissen nach 2 Jahren zu vergleichen. Unsere Daten werden vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur diskutiert. Ein besonderes Augenmerk liegt darauf, die Langzeitergebnisse bezüglich der Refluxsymptomatik beider Techniken zu erheben und zu vergleichen.

## **2. Einleitung**

Der Begriff Achalasie leitet sich aus dem Griechischen ab und ist aus  $\chi\alpha\lambda\alpha\sigma\iota\varsigma$  ("chalasis" = Erschlaffen) und „a“ = fehlend, zusammengesetzt und bedeutet „fehlendes Erschlaffen“. Dieser Begriff löste zu Beginn des 20. Jahrhunderts den vorher verwendeten Begriff des Kardiaspasmus ab. 1909 hatte Dr. Arthur Hertz in London Verstorbene untersucht, welche jahrelang an Dysphagie gelitten hatten. Er fand dabei keine Hinweise für eine Hypertrophie der Muskulatur des unteren Ösophagus sphinkters, wie es bei einem Spasmus anzunehmen wäre. Er erkannte, dass die Symptome der Patienten nicht durch eine Hypertrophie des unteren Ösophagus sphinkters (UÖS), sondern durch das Fehlen der physiologischen Relaxation begründet waren und er erachtete, ebenso wie vor ihm schon Sir Edwin Cooper Perry, den Begriff der Achalasie als korrekte Bezeichnung für diese Erkrankung (Fisichella et al. 2015, Hertz 1915, Hurst und Rake 1930). Hertz, Sohn eines Kaufmannes deutsch-

jüdischer Herkunft, änderte während des ersten Weltkrieges seinen Namen in „Hurst“ und wurde später zum Ritter geschlagen (Brown 2019, livesretold.co.uk 2019, Zoller et al. 2019). Zusammen mit Geoffrey Rake war Hurst der Erste, der die degenerativen Veränderungen der Neurone im Auerbach-Plexus erkannte. Die beiden Mediziner bemerkten eine „Infiltration von kleinen runden Zellen“ und vermuteten schon 1928 eine inflammatorische Genese der Nervenzelldegeneration (Fisichella et al. 2015, Hurst und Rake 1930).

## **2.1. Epidemiologie**

Das typische Manifestationsalter der isolierten idiopathischen Achalasie ist zwischen dem 25. und 60. Lebensjahr (Gockel et al. 2012), wobei grundsätzlich alle Altersgruppen betroffen sein können. Dabei gibt es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Rasse oder Geschlecht (Blonski et al. 2023, Gockel et al. 2010, Richter 2020).

Die idiopathische Achalasie ist die häufigste Achalasieform und gehört mit einer weltweiten Inzidenz von 0,3-3: 100 000 pro Jahr und einer Prävalenz von 1,8-12,6: 100 000 zu den seltenen Erkrankungen (Blonski et al. 2023).

## **2.2. Pathophysiologie und Einteilung der Achalasien**

Die Achalasien werden in primäre (idiopathische) und sekundäre (Pseudo-) Achalasien eingeteilt, die sekundären machen dabei nur einen kleinen Teil von 2-4 % aus (Boeckxstaens et al. 2014, Heinrich und Bauerfeind 2012, Richter und Boeckxstaens 2011).

### **2.2.1. Die idiopathischen Achalasien**

Die idiopathischen Achalasien haben neuromuskuläre Ursachen, der Weitertransport im tubulären Ösophagus und die reflektorische Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters sind gestört (Gockel et al. 2010, Müller et al. 2023).

Bei der Krankheitsentwicklung scheinen multifaktorielle Ursachen eine Rolle zu spielen. Zum einen gibt es bestimmte Umweltfaktoren, zum anderen genetische Faktoren, die zur Entwicklung einer idiopathischen Achalasie beitragen können.

Aktuell geht man davon aus, dass ein initiales Ereignis, wie eine virale Infektion mit dem Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1), dem Humanen Papilloma Virus (HPV) oder dem

Masernvirus, zu einer Autoimmunreaktion und chronischen Entzündung im Plexus myentericus führt (Blonski et al. 2023, Boeckxstaens et al. 2014, Gockel et al. 2010, Richter 2020). In mehreren Studien konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Prävalenz von Antikörpern gegen HSV-1, HPV, VZV oder das Masernvirus im Serum von Achalasiepatienten höher ist als in Serum der Kontrollgruppen (Blonski et al. 2023, Furuzawa-Carballeda et al. 2015, Jones et al. 1983, Naik et al. 2021).

In histologischen Untersuchungen zeigte sich in den Muskelbiopsien ein T-Zell-dominiertes, entzündliches Infiltrat um den Plexus myentericus (Raymond et al. 1999). Die Entzündung führt zur Dysfunktion und langsamen Degeneration der postganglionären Neurone im unteren Ösophagus und auf Höhe des unteren Ösophagussphinkters (Furuzawa-Carballeda et al. 2015, Gockel et al. 2012). Diese Nervenzellen sind essenziell für die Koordination der Peristaltik und Relaxation des UÖS (Richter 2020). Immunhistochemisch konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen überwiegend die inhibitorischen Neurone, die NO- (Stickstoffmonoxid-) und VIP- (vasoaktives intestinales Peptid-) vermittelt relaxierend wirken, betreffen (Blonski et al. 2023). Damit kommt es dann zum Überschuss der exzitatorischen (cholinergen) Neurone, der untere Ösophagussphinkter verkrampft sich und kann bei Nahrungspassage nur unzureichend relaxieren (Gockel et al. 2012). Die Stärke dieser immunhistochemischen Veränderung korreliert mit der Erkrankungsdauer (Raymond et al. 1999). Die Störungen im unteren, nicht den Sphinkter betreffenden Teil des Ösophagus, können unterschiedlich sein, einige Patienten haben dort eher hyperkontraktile Bewegungsmuster, andere eher eine Aperistaltik, sie haben aber alle eine Relaxationsstörung des UÖS (Furuzawa-Carballeda et al. 2015).

#### **2.2.1.1. Genetische Disposition**

Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Varianten der HLA-Gene die Entwicklung einer Achalasie begünstigen können, die stärkste bekannte Risikovariante mit  $p = 1,73 \times 10^{-19}$  eine Insertion von 8 Aminosäuren im Protein des HLA-DQ $\beta$ 1-Gens (DQ $\beta$ 1\_227-234) (Becker et al. 2016b, Gockel et al. 2014). In Nordeuropa (Schweden und Polen) haben 2 % der Allgemeinbevölkerung und 6-7 % der Achalasiepatienten diese Insertion. In Italien sind es 8 % der Allgemeinbevölkerung und etwa 16 % der Achalasiepatienten. Somit besteht ein deutlicher Nord-Süd-Gradient in Europa (Becker et al. 2016b). Für das häufigere

Vorkommen dieses Risikofaktors in Südeuropa werden evolutionäre Ursachen vermutet (Vackova et al. 2019).

Bei Trägerinnen der HLA-DQ $\beta$ 1-Insertion trat überhäufig ( $p = 0,031$ ) im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft eine Achalasie auf. Man vermutet, dass die immunologischen und hormonellen Veränderungen während der Schwangerschaft das Krankheitsgeschehen triggern (Becker et al. 2016a).

Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass das Vorkommen dieses Risikofaktors zwischen den Achalasie-Typen variiert. Am häufigsten kommt diese genetische Veränderung bei den Patienten vor, die eine Achalasie Typ I nach Chicago-Klassifikation haben (siehe auch Kapitel 2.5.1., Tabelle 1). Dies suggeriert, dass die genetischen immunmodulierenden Mechanismen gerade in der Entstehung dieses Subtyps eine Rolle spielen (Vackova et al. 2019).

Unter den Achalasiepatienten zeigt sich auch eine 3,6-fach höhere Inzidenz an Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ I, Hypothyreose oder Sjögren-Syndrom als in der Allgemeinbevölkerung (Becker et al. 2016a, Blonski et al. 2023, Boeckxstaens et al. 2014, Pandolfino und Gawron 2015). Und gerade jüngere Patienten haben zudem ein erhöhtes Risiko, atopische Erkrankungen zu entwickeln (King et al. 2021).

### **2.2.1.2. Syndromale Achalasien**

Neben den primären, isolierten Achalasien gibt es vor allem im Kindes- und jungen Erwachsenenalter auch Achalasieformen, die zusammen mit anderen Auffälligkeiten auftreten, sogenannte syndromale Achalasien. Dazu gehört z. B. das Triple-A-Syndrom, eine autosomal rezessive Erkrankung die mit Achalasie, Alakrimie und einer adrenokortikalen Insuffizienz einhergeht.

Patienten mit einer Trisomie 21 können auch von einer syndromalen Form der Achalasie betroffen sein, ca. 75-77 % der Kinder mit einer Trisomie 21 haben funktionelle oder strukturelle Veränderungen am Gastrointestinaltrakt. Zugleich haben sie ein 200-mal höheres Achalasierisiko als die Allgemeinbevölkerung (Gockel et al. 2010, Gockel et al. 2012). Diese Häufung könnte auf einen Gendosisdefekt hindeuten, wobei der Zusammenhang zu den jeweiligen Genen des 21. Chromosoms noch nicht ausreichend geklärt ist (Gockel et al. 2012). Dies sind viele Anhalte für eine deutliche genetische

Komponente in der Krankheitsentstehung der Achalasie. In welchem Maße aber das genetische Risikoprofil und die Umweltfaktoren das Krankheitsgeschehen beeinflussen, lässt sich noch nicht benennen (Boeckxstaens et al. 2014, Gockel et al. 2010) und ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Auch die Assoziation zu anderen Virusinfektionen und weiteren noch unbekanntem Umweltfaktoren muss untersucht werden (Boeckxstaens et al. 2014).

### **2.2.2. Pseudoachalاسien**

Abzugrenzen von der primär idiopathischen Achalasie sind die Pseudoachalاسien, auch sekundäre Achalاسien genannt. Es sind wichtige Differentialdiagnosen, die einer anderen ihre Ursache berücksichtigende Therapie bedürfen.

Die Pseudoachalاسien können strukturelle Ursachen haben, die mechanisch zu einer Engstelle im unteren Ösophagus führen. Dazu gehören benigne Tumoren, Stenosen nach Operationen und Schatzki-Ringe, den größten Anteil aber machen Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges (AEG) oder vom Magen aus hochwachsende proximale (oft diffuse) Magenkarzinome aus (Kahrilas et al. 1987). Auch Fremdkörper, vaskuläre Kompressionen und ein ösophageales Web können eine Achalasie imitieren (Heinrich und Bauerfeind 2012), wie auch die missbräuchliche Opiateinnahme (Sanagapalli und Sweis 2017). Andere Malignome können durch Infiltration des Plexus myentericus, oder als paraneoplastisches Phänomen z. B. beim Pankreaskarzinom (Heinrich und Bauerfeind 2012) oder Anti-HU-Antikörper assoziiert beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, Pseudoachalاسien auslösen (Boeckxstaens et al. 2014). Auch die Sarkoidose und Amyloidose müssen als Differentialdiagnose der idiopathischen Achalasie bedacht werden (Heinrich und Bauerfeind 2012).

### **2.2.3. Weitere wichtige Differentialdiagnosen**

#### **2.2.3.1. Die eosinophile Ösophagitis**

Die eosinophile Ösophagitis (engl.: Eosinophilic Esophagitis; EoE) ist bei (benigner) Dysphagie eine wichtige Differentialdiagnose. Die EoE ist eine immunvermittelte Entzündung des Ösophagus, bei der es durch die chronische Entzündung zu einem Remodelling und zu einer Sklerose der Ösophaguswand und damit Störung der Peristaltik

kommt (Golsalves und Aceves 2020, Kumar et al. 2020). Die Symptome sind achalasieähnlich: Auch hier haben die Patienten Dysphagie, Regurgitationen und Thoraxschmerzen. Histologisch zeigt sich eine Entzündung mit  $\geq 15$  eosinophilen Granulozyten pro hochauflösendem Gesichtsfeld (hpf). Das für diesen Abschnitt des Magendarmtraktes unübliche Vorkommen der eosinophilen Granulozyten ist als Allergiereaktion, z. B. auch auf Nahrungsmittel zu sehen (Khan et al. 2021). Die EoE ist stark mit anderen atopischen Erkrankungen wie Asthma, Ekzemen, Rhinitis und Nahrungsmittelallergien vergesellschaftet. Im Kindesalter und in der dritten Lebensdekade tritt die EOE gehäuft auf, Jungen beziehungsweise Männer sind häufiger betroffen (Kumar et al. 2020).

Bei der Diagnosestellung ist darauf zu achten, dass im distalen Ösophagus eine erhöhte Zahl an eosinophilen Granulozyten auch durch Reflux bedingt sein kann, sodass hier Stufenbiopsien entnommen werden müssen (Golsalves und Aceves 2020, Kumar et al. 2020). Eine EoE sollte bei einer vermuteten Achalasie vor Therapiebeginn immer ausgeschlossen sein.

### **2.2.3.2. Die Chagas-Krankheit**

Als weitere Differentialdiagnose kommt auch die Chagas-Krankheit in Betracht. Sie betrifft weltweit ca. 8 Millionen Menschen und ist vor allem bei Patienten, die aus den Endemiegebieten stammen oder eine entsprechende Reiseanamnese haben, zu bedenken (Zoller et al. 2019). Jahre bis Jahrzehnte nach einer Infektion mit dem Einzeller *Trypanosoma cruzi* können die Patienten unter anderem Achalasie-ähnliche Symptome entwickeln. Der Ösophagussphinkter ist hyperaktiv und entspannt nicht beim Schluckakt. Auch der Sphinkter ani ist hyperkontraktile, was zum Megacolon führen kann. Die Dysfunktionen des vegetativen Nervensystems entstehen durch die Erregerpersistenz im Gewebe, was zur dauerhaften Inflammation mit Mikrozirkulationsstörungen führt. Patienten mit einer Chagas-Kardiomyopathie leiden unter Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und Thrombembolien.

Wird die Infektion noch in der akuten Phase erkannt, besteht eine hohe Chance auf folgenlose Ausheilung, wenn eine Therapie mit Benznidazol oder Nifurtinox eingeleitet wird. Im chronischen Stadium stehen regelmäßige kardiologische Untersuchungen und das Management der Organmanifestationen im Vordergrund (Zoller et al. 2019).

### **2.3. Klinisches Bild der Achalasie**

Die Achalasie-Symptome beginnen meist unspezifisch über Wochen und Monate, dabei manifestiert sich zunehmend das Leitsymptom, die Dysphagie. Das Schlucken, eigentlich das Durchschlucken, anfangs von fester Nahrung, später auch von Flüssigkeiten, bereitet Probleme. Die Patienten müssen erbrechen bzw. würgen unverdaute Nahrungsbestandteile wieder hoch (Regurgitation). Auch Brennen, manchmal wie Sodbrennen empfunden, kann vorkommen, welches in diesem Falle durch die milchsaure Vergärung von Nahrungsbestandteilen im Ösophagus entsteht. Es ist von der Refluxkrankheit abzugrenzen und spricht nicht auf Säureblocker an (Müller et al. 2023).

Durch das Zurückfließen von aufgestauter Nahrung aus dem Ösophagus in die Trachea kann es auch zu bronchopulmonalen Beschwerden kommen, bis zu 50 % der Patienten leiden v.a. in fortgeschritteneren Stadien an Folgen chronischer Mikroaspirationen (Gockel et al. 2012, Makharia et al. 2009). Die respiratorischen Symptome können vielfältig sein, Sinan et al. (2011) haben ein Patientenkollektiv von 110 Achalasiepatienten untersucht, wovon 40 % mindestens einmal täglich an Husten, Heiserkeit und Halsschmerzen, obstruktivem Pfeifen oder Kurzatmigkeit litten oder Nahrungsreste aspirierten.

Die Dilatation des Ösophagus durch den Aufstau von Nahrung kann einerseits zu starken retrosternalen Krämpfen und Schmerzen führen, andererseits ist durch die chronische mechanische und chemische Reizung auch das Risiko einer Dysplasie und eines Plattenepithelkarzinoms um das bis zu 50-fache erhöht (Boeckxstaens et al. 2014, Oude Nijhuis et al. 2020).

Die eingeschränkte Nahrungspassage und auch das Vermeiden der Nahrungsaufnahme aus Angst vor Beschwerden kann zu Gewichtsabnahme und einer sehr eingeschränkten Lebensqualität führen. Trotz des oft hohen Leidensdruckes dauert es in Deutschland immer noch 2-7 Jahre von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung (Allescher 2008, Gockel et al. 2012).

### **2.4. Anatomische Grundlagen und Schluckakt**

#### **2.4.1. Makroskopische Anatomie**

Die schlauchförmige Speiseröhre ist beim Erwachsenen ca. 25 cm lang und wird in 3 Abschnitte unterteilt. Die ersten 8 cm des Ösophagus liegen ventral der Halswirbelsäule an

und werden Pars cervicalis genannt. Dann folgt mit 16 cm der längste Abschnitt „Pars thoracica“ im hinteren Mediastinum. Die letzten 1-3 cm vor der Mündung in die Kardia bildet die Pars abdominalis. Durch umgebende Strukturen entstehen 3 physiologische Engen. Die obere auf der Höhe des Ringknorpels, die mittlere Enge, auch Aortenenge genannt, wo der Ösophagus vom Aortenbogen und dem linken Hauptbronchus eingezwängt ist und die untere, die Zwerchfellenge (Aumüller et al. 2020).

Der untere Ösophagussphinkter (UÖS; engl.: lower esophageal sphincter (LES)) ist kein eigentlicher Sphinktermuskel, sondern entsteht durch die Interaktion von mehreren einzelnen Verschlussmechanismen. Den größten Anteil macht ein muskulärer Wringmuskel aus. Er besteht aus spiraligen Muskelzügen in der Tunica muscularis des thorakalen Ösophagus, die in den UÖS einstrahlen. Da der Ösophagus unter Längsspannung steht, ist der UÖS im Normalzustand verschlossen und öffnet sich bei einer ankommenden Peristaltikwelle. Der Druckgradient zwischen Brust- und Bauchraum macht auch einen Teil des UÖS aus. Der abdominelle Druck ist beim Gesunden stets höher und presst den UÖS zusammen. Die Einmündung des Ösophagus in die Kardia in einem spitzen Winkel von 60-65° bildet hinzukommend eine Barriere gegen das Zurückfließen von Magensaft.

Außerdem haben noch ein verschließender Venenplexus, die Zwerchfellschlinge um den Hiatus oesophageus und die Fixierung des kaudalen Ösophagus durch das Ligamentum phrenicooesophageale einen Anteil an dem unteren Ösophagussphinkter.

Durch das Zusammenspiel dieser Verschlussmechanismen baut der untere Ösophagussphinkter einen Ruhedruck von 10-30 mmHg auf (Aumüller et al. 2020).

#### **2.4.2. Mikroskopische Anatomie**

Der Wandaufbau des Ösophagus entspricht grundsätzlich dem des gesamten Magendarmtraktes. Die Tunica mucosa mit ihren drei Anteilen bildet die innerste Schicht. Ganz innen, dem Lumen zugewandt, ist die Lamina epithelialis mucosae mit ihrem mehrschichtig unverhornten Plattenepithel. Dieses Epithel bietet einen guten Schutz gegen die mechanische Beanspruchung beim Passieren großer und fester Nahrungsboli. Direkt darunter ist die Lamina propria mucosae, mit ausgedehnten Venenplexus (Anteile des UÖS) im unteren Ösophagus und vereinzelt Drüsen. In der Lamina muscularis mucosae liegt die vorwiegend längsgerichtete glatte Muskulatur. Die weiter tiefer liegende Tela submucosa hat viele muköse Ösophagusdrüsen, deren Schleim die Nahrungspassage erleichtert.

Außerdem liegt hier der Plexus submucosus, auch Meissner-Plexus genannt, ein Teil des enterischen Nervensystems. Des Weiteren sind auch Venenplexus, die portocavale Anastomosen bilden, hier zu finden (Aumüller et al. 2020).

In der Tunica muscularis, der äußersten Schicht, findet man je nach Abschnitt des Ösophagus, glatte und quergestreifte Muskulatur. Im oberen Viertel kommt nur quergestreifte Muskulatur vor, im zweiten Viertel gibt es glatte und quergestreifte Muskulatur und in der unteren Hälfte nur noch glatte Muskulatur. Dabei ist es wie auch im Rest des Magendarm-Traktes: Die inneren Muskelzellen sind ringförmig (Stratum circulare), die äußeren Muskelzellen sind längsverlaufend (Stratum longitudinale), zwischen diesen beiden liegt der Plexus myentericus (Auerbach).

Die sympathische Innervation erfolgt über Fasern aus dem Ganglion stellatum und thorakale Grenzstrangganglien. Eine sympathische Aktivierung wirkt hemmend auf Peristaltik und Drüsensekretion im Ösophagus. Der Parasympathikus wirkt über den Nervus vagus und Nervus laryngeus recurrens anregend auf Peristaltik und Sekretion.

Der Plexus entericus, das intramurale Nervensystem des Magendarmtraktes, besteht aus den miteinander verbundenen Plexus myentericus (Auerbach) und Plexus submucosus (Meissner) und wird von Sympathikus und Parasympathikus moduliert. Dabei reguliert der Plexus submucosus die Drüsensekretion und Schleimhautfältelung, der Plexus myentericus innerviert die Tunica muscularis und regelt die Motilität. Die Motilität wird von mehr als 10 unterschiedlichen Nervenzelltypen reguliert. Es gibt NO-bildende, relaxierend wirkende Nervenzellen, Dehnungs- und Chemorezeptoren und auch die interstitiellen Zellen von Cajal (ICC): spezielle Fibroblasten, die die Fähigkeit zur spontanen Depolarisation haben und wahrscheinlich die Schrittmacherzellen der Darmmotilität sind (Aumüller et al. 2020).

Gefäßversorgung: Die Pars cervicalis wird über die Arteria thyroidea inferior aus dem Truncus thyrocervicalis versorgt. Der mittlere Teil, die Pars thoracalis, wird von der Aorta und den rechten Intercostalararterien gespeist. Die Pars abdominalis wird von den Rami oesophageales aus der Arteria gastrica sinistra versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt über die Venae oesophageales in die Vena azygos und Vena hemiazygos und von dort in die Vena cava superior. Über die Vena gastrica dextra bestehen portocavale Anastomosen.

Der Lymphabfluss erfolgt wieder abhängig von dem Abschnitt des Ösophagus: Im oberen Teil erfolgt der Lymphabfluss in die Nodi lymphoidei cervicales profundi, der thorakale Anteil hat seinen Abfluss in superiore und posteriore mediastinale Lymphknoten, und ein

Teil fließt auch über die Lymphknoten der Pars abdominalis ab, die Nodi lymphoidei gastrici und coeliaci (Aumüller et al. 2020).

### **2.4.3. Der Schluckakt**

Der Bolus wird von der Zunge in den Rachen gedrückt (orale Phase) und der Schluckreflex wird ausgelöst. In der pharyngealen Phase dichtet das Gaumensegel reflektorisch den Nasenrachenraum ab. Die Atmung pausiert, die Stimmritze ist verschlossen und der Kehlkopf legt sich über den Eingang der Trachea. In der ösophagealen Phase drückt dann eine Peristaltikwelle den Bolus die Speiseröhre herunter, durch den UÖS, welcher durch einen vasovagalen Reflex VIP- und NO-vermittelt schon geöffnet ist. Dabei ist der obere Ösophagusphinkter verschlossen und die Atemwege wieder frei (Jacobi und Fuchs 1994, Silbernagl et al. 2018).

Das Schlucken erfordert somit eine koordinierte Beweglichkeit des Ösophagus, gewährleistet durch eine störungsfreie Innervation des Plexus myentericus und Nervus vagus (Aumüller et al. 2020). Der Erschlaffungsreflex des UÖS kann im Spätstadium der Erkrankung so weit von spastischen Kontraktionen abgelöst sein, dass nur noch wenig Nahrung in den Magen passieren kann, der Ösophagus weitet sich oberhalb der Stenose auf, es entsteht ein sogenannter Megaösophagus (Aumüller et al. 2020).

## **2.5. Diagnostik der Achalasie**

Neben einer ausführlichen Anamnese und klinischer Untersuchung des Patienten wird zur Diagnosestellung der Achalasie auch apparative Diagnostik benötigt. Der Goldstandard zum Nachweis einer idiopathischen Achalasie ist die hochauflösende Druckmessung, die High-Resolution-Manometrie (HRM). Zur Diagnostik bei einer Ösophagusmotilitätsstörung gehört aber immer auch eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) und eine spezielle Breischluckuntersuchung, die den Schluckakt über eine gewisse Zeitspanne betrachtet und deswegen Timed Barium Esophagogramm (TBE) genannt wird. Hauptparameter hierbei ist die Höhe der stehenden Kontrastmittelsäule im Ösophagus nach 5 Minuten.

Vor allem die Endoskopie wird zum Ausschluss entzündlicher oder maligner Ursachen gemacht und somit auch um zwischen primärer und sekundärer Achalasie zu unterscheiden (Müller et al. 2023).

Im Anfangsstadium der Achalasie können sowohl die ÖGD, als auch die Breischluckuntersuchung von geringerer Sensitivität für die Diagnosestellung sein, in der Kombination beider Untersuchungen steigt sie jedoch (Inoue et al. 2018). Auch aus diesem Grunde ist die HRM in Verbindung mit der ÖGD und oft auch dem TBE nötig, um eine adäquate Diagnosestellung zu gewährleisten und die Indikation zur POEM stellen zu können (Inoue et al. 2018). Gerade bei vorbehandelten Patienten sind die Ergebnisse oft nicht eindeutig, sodass auch hier die Kombination mehrerer Verfahren wichtig ist. Das Timed Barium Esophagogram (TBE) scheint hier für den Nachweis der Malclearance von besonderer Bedeutung zu sein (Rohof et al. 2013).

### **2.5.1. Die High-Resolution-Manometrie (HRM)**

Bei der HRM, der hochauflösenden Ösophagusmanometrie, auch Speiseröhrendruckmessung genannt, wird eine nasal eingeführte Sonde in den Magen gelegt. Entlang der Sonde gibt es bis zu 36 simultan messende Druckabnehmer, die während der Schluckvorgänge die Drücke im Ösophagus und der Pharynxregion messen. Die Ergebnisse werden farblich kodiert mit sogenannten „Clouse-Contour-Plots“ zu einem anschaulichen Befund des Schluckaktes mit typischem Farbmuster und Wiedererkennungswert (Müller et al. 2023). Diese Technik hat die Durchzugsmanometrie abgelöst.

Wichtige Messparameter, die bei einer HRM bestimmt werden, sind der IRP, der DCI, der CDP, der DL sowie der RIP, siehe Abbildung 1.

Parameter	Beschreibung	Normwerte/Grenzwerte
Integrierter Relaxationsdruck (= integrated relaxation pressure) IRP (mmHg)	Mittlerer Druck während der 4 s mit max. schluck-induzierter Relaxation in den 10 s nach Beginn des Schluckaktes	<b>Liegend:</b> < 15 mmHg (Medtronic) < 22 mmHg (Laborie/Diversatek) <b>Sitzend</b> < 12 mmHg (Medtronic) < 15 mmHg (Laborie/Diversatek)
Distales kontraktiles Integral (= distal contractile integral) DCI (mmHg*cm*s)	Amplitude x Dauer x Länge der distalen Kontraktion des Ösophagus	<b>Normal</b> > 450–8000 mmHg*cm*s <b>Fehlgeschlagen</b> < 100 mmHg*cm*s <b>Hyperkontraktile</b> ≥ 8000mmHg*cm*s <b>Ineffektiv</b> ≥ 450 mmHg*cm*s mit großer Lücke (> 5 cm)
Kontraktiler Dezelerationspunkt (= contractile deceleration point) CDP	Punkt bis 3 cm oberhalb des UÖS, ab dem die Fortleitungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle abnimmt	
Distale Latenz (= distal latency) DL (s)	Intervall zwischen Beginn des Schluckaktes und CDP	> 4,5 s
Respiratorischer Inversionspunkt (= respiratory inversion point) RIP	Umschlagspunkt, an dem der Druck im ösophagogastralen Übergang bei Inspiration niedriger wird als bei Expiration	
s = Sekunde		

Abbildung 1: Tabelle aus Müller et al. (2023). Messparameter und Normbereiche der HRM (CCv4.0).

Wenn das Standardprotokoll der HRM nach 10 Nassschlucken noch keinen eindeutigen Befund erbringt, wird nach der Aktualisierung der Chicago-Klassifikation CCv4.0 empfohlen, noch zusätzliche Untersuchungen während der HRM zu machen: Zum einen 5 schnelle Schlucke mit 2 ml (Multiple Rapid Swallow (MRS)), zum anderen das schnelle Trinken von 200 ml Flüssigkeit (Rapid Drink Challenge (RDC)).

Auch eine Untersuchung beim sitzenden Patienten wird empfohlen. Eine schwierige Diagnosestellung kann über das Schlucken eines festen Bolus (Solid Test Swallow (STS)) erleichtert werden (Müller et al. 2023), auch pharmakologische Tests sowie postprandiale Messungen können ergänzend durchgeführt werden (Yadlapati et al. 2021a).

Mit den Ergebnissen der HRM ist die Diagnosestellung sowie die Einteilung der idiopathischen Achalasie in ihre 3 Subtypen nach der Chicago-Klassifikation (Chicago Classification, CC) möglich. Die erste Version der Chicago-Klassifikation wurde 2009 veröffentlicht und inzwischen mehrere Male aktualisiert, seit 2020 ist sie in der 4. Version (CCv4.0) gültig (Yadlapati et al. 2021a). Die Einteilung hat therapeutische Relevanz und dient zudem zur Abschätzung der Prognose (Rohof und Bredenoord 2017). Patienten mit einer Achalasie Typ II haben, weitgehend unabhängig von dem Therapieverfahren, das beste Therapieansprechen. Die Patienten mit einer Achalasie Typ III sprechen auf die

Therapiemöglichkeiten schlechter an als die Patienten mit Achalasie Typ I oder II (Müller et al. 2023).

Die Chicago-Klassifikation unterscheidet auch, ob in Abgrenzung zur idiopathischen Achalasie, eine andere Störung des ösophagogastralen Abflusses, eine EGJOO (Esophago-Gastric-Junction-Outflow-Obstruction; Obstruktion des gastroösophagealen Übergangs) oder eine Störung der Peristaltik vorliegt. Zu den Störungen der Peristaltik gehören der distale Ösophagusspasmus, der hyperkontraktile Ösophagus (Jackhammer), eine fehlende Peristaltik und die ineffektive Ösophagusmotilität (Müller et al. 2023).

**Tabelle 1:** Chicago-Klassifikation CCv4.0 der Achalasietypen; eigene Darstellung nach Yadlapati et al. (2021b). Die angegebenen Grenzwerte beziehen sich auf HRM-Geräte der Firma Medtronic.

Die Typ-I-Achalasie ist definiert durch einen erhöhten IRP ( $\geq 15$ mmHg) und zu 100 % fehlende Peristaltik im tubulären Ösophagus.
Die Typ-II-Achalasie hat zusätzlich zu den Bedingungen von Typ I noch in $\geq 20$ % der Schlucke einen panösophagealen Druckaufbau.
Die Typ-III-Achalasie hat zusätzlich zu den Bedingungen von Typ I in $\geq 20$ % der Schlucke auftretende Ösophagusspasmen.

Bei Störungen des ösophagogastralen Überganges (Achalasie Typ I-III und EGJOO) ist per definitionem der IRP erhöht, bei Störungen der Peristaltik ist der IRP normal ( $\leq 15$  mmHg).

Die Einteilung der HRM-Befunde zu einer EGJOO und den Störungen der Peristaltik sind ein wenig umfangreicher und beziehen auch das Vorhandensein von Symptomen (Dysphagie und Schmerzen) mit ein (Müller et al. 2023, Yadlapati et al. 2021b).



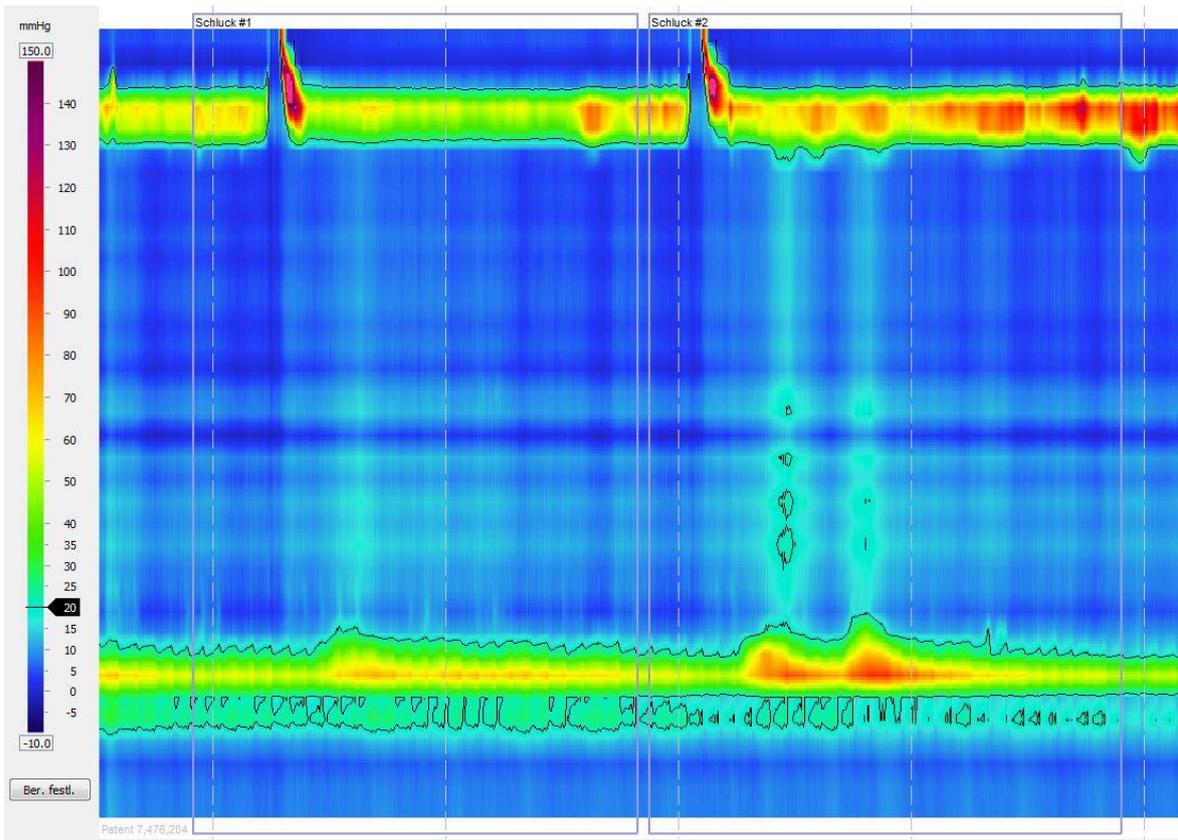


Abbildung 3: HRM-Befund bei Achalasie Typ I mit fehlender Relaxation des unteren Ösophagus sphinkters (IRP: 44) und fehlender Peristaltik nach dem Schluck (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

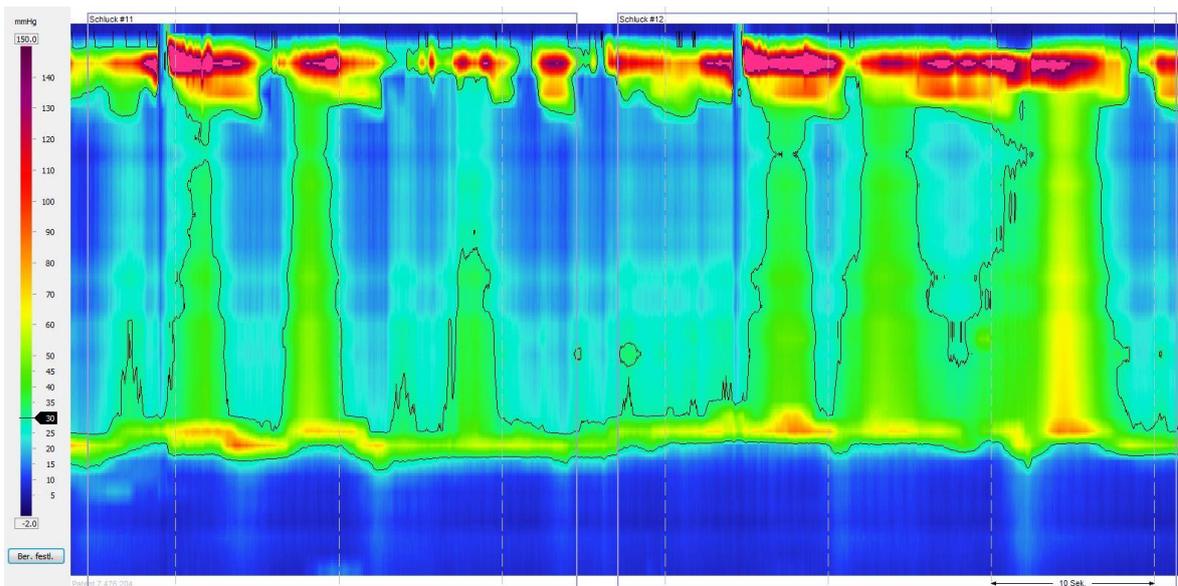


Abbildung 4: HRM-Befund bei Achalasie Typ II mit erhöhtem IRP, fehlender Peristaltik und panösophagealem Druckaufbau (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

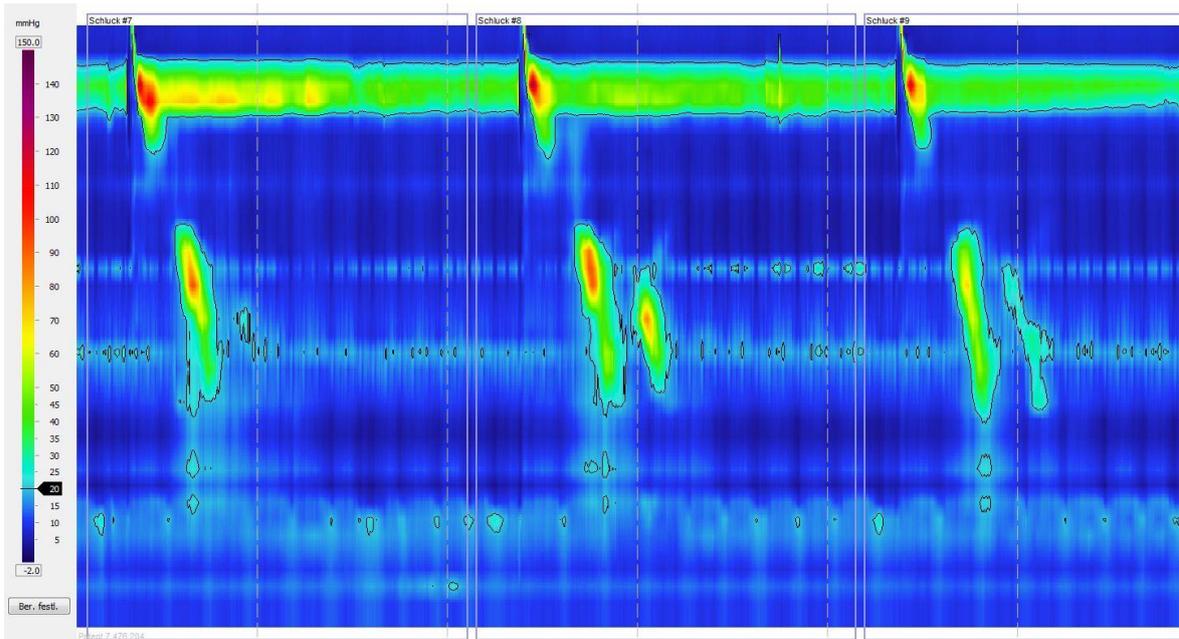


Abbildung 5: HRM-Befund bei Achalasie Typ II nach Durchführung einer POEM-Prozedur (Verlaufsbe­fund des Patienten aus Abbildung 4 (Achalasie Typ II)) mit Druckreduktion im unteren Ösophagus­spinkter bei weiterhin nicht physiologischer Peristaltik (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

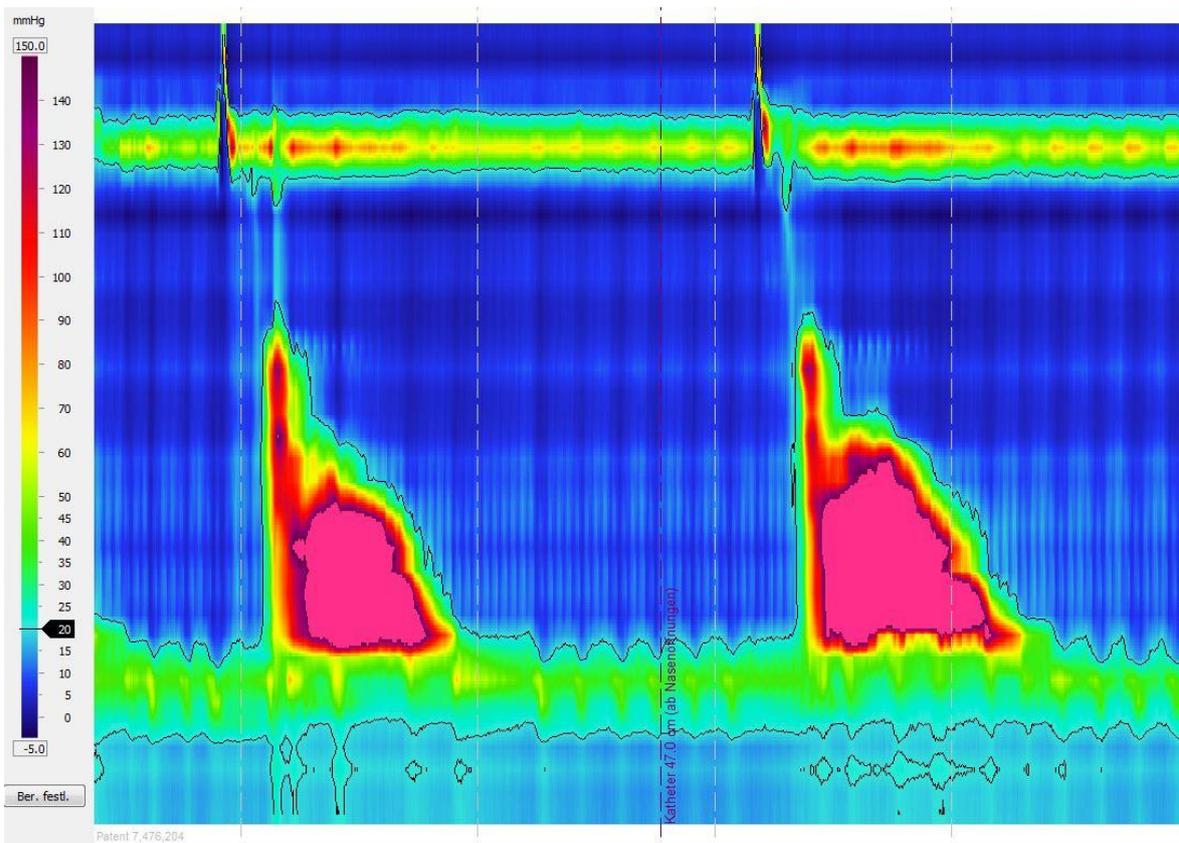


Abbildung 6: HRM-Befund bei Achalasie Typ III mit erhöhtem Druck im unteren Ösophagus­spinkter ohne Relaxation und Peristaltik, mit Ösophagus­spasmen (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

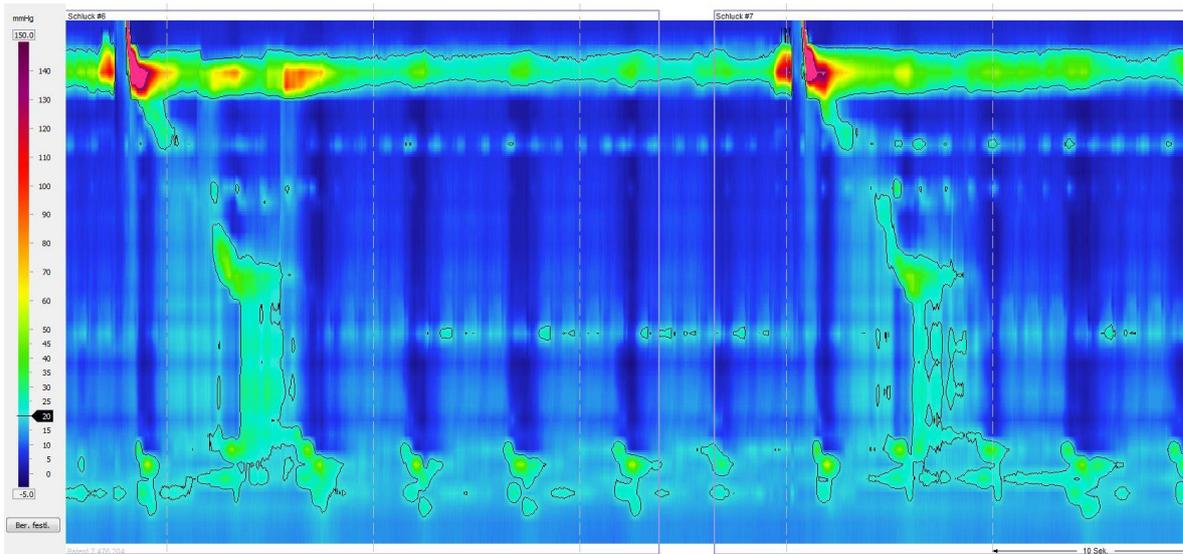


Abbildung 7: HRM-Befund bei Achalasie Typ III nach Durchführung einer POEM-Prozedur mit Reduktion des Druckes im unteren Ösophagussphinkter und Reduktion des Druckes im Bereich der Ösophagusspasmen (Verlaufsbefund des Patienten aus Abbildung 6) (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

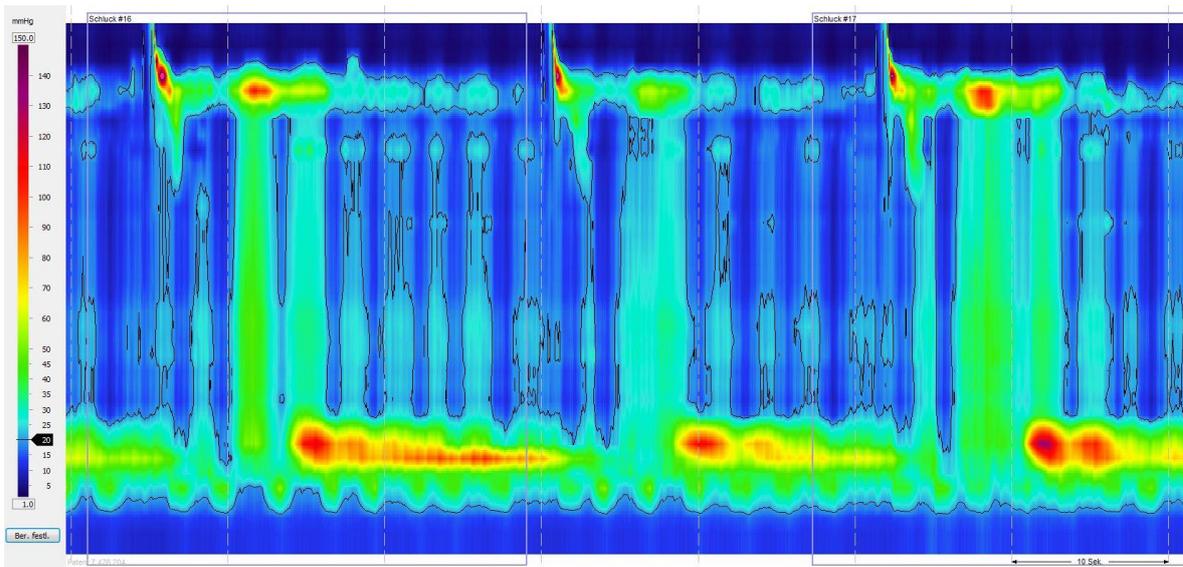


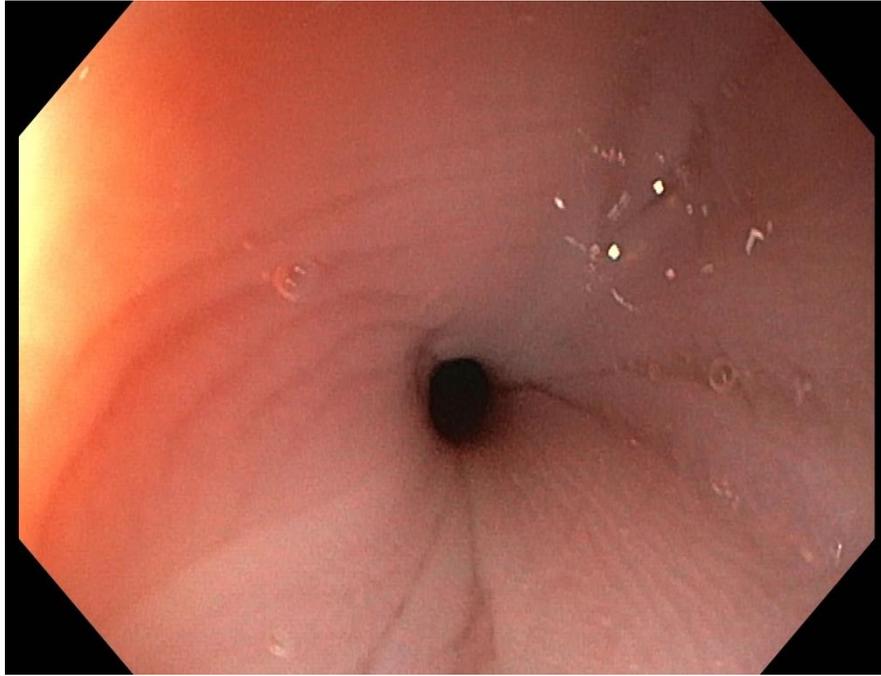
Abbildung 8: HRM-Befund bei Pseudoachalasie. Es zeigt sich eine fehlende Peristaltik bzw. ungerichtete panösophageale Kontraktionen. Der tumorbedingt erhöhte Druck auf Höhe des unteren Ösophagussphinkters nimmt aber, in Abgrenzung zur Achalasie, nach dem Schlucken ab (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

### 2.5.2. Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD)

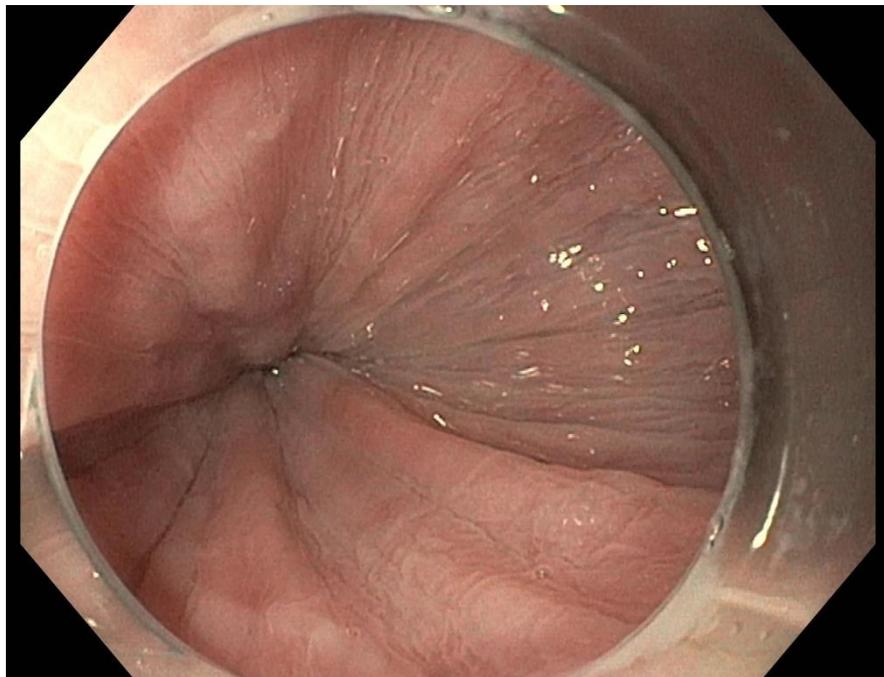
Bei einer ÖGD können Differentialdiagnosen, wie eine Refluxösophagitis (engl: GERD, gastroesophageal reflux disease), eine EoE, oder auch ein malignes Geschehen am ösophagogastralen Übergang, meist ein Adenokarzinom des ösophagogastralen Überganges (AEG) ausgeschlossen, und zudem typische Befunde einer Achalasie erhoben werden (Furuzawa-Carballeda et al. 2015). Dazu gehören: Ein dilatierter Ösophagus mit Nahrungsbestandteilen oder Flüssigkeit (Malclearance), longitudinale Falten in der Mukosa und auch ein erhöhter Tonus am gastroösophagealen Übergang. Auch eine bestehende Soor-Ösophagitis kann ein indirekter Hinweis sein. Bei der ÖGD erfolgen Stufen-Biopsien der Mukosa, um histologisch oben genannte Differentialdiagnosen zu bestätigen bzw. auszuschließen (Furuzawa-Carballeda et al. 2015, Inoue et al. 2018).



Abbildung 9: Malclearance bei Achalasie Typ I (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).



*Abbildung 10: Enge am ösophagogastralen Übergang bei Achalasie Typ I (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).*



*Abbildung 11: Längsfurchen im Ösophagus bei Achalasie Typ II (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).*

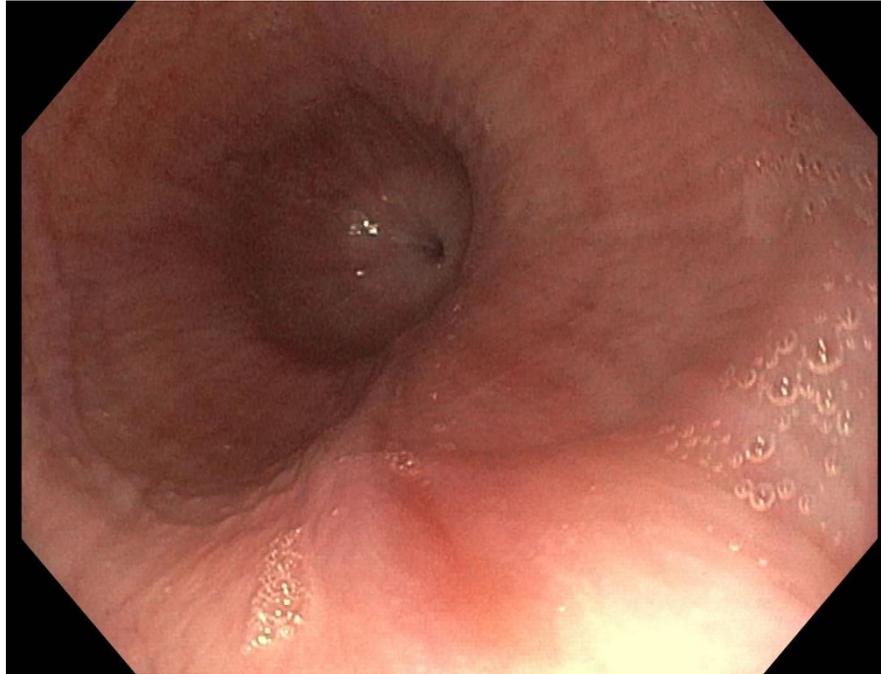


Abbildung 12: Dilatation des Ösophagus bei Achalasie Typ II (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

In frühen Krankheitsstadien wird oft auch ein unauffälliger Befund in der ÖGD erhoben, daher ist es bei entsprechender Klinik wichtig, an die Achalasie zu denken und die Diagnose in Kombination mit weiteren Untersuchungsmethoden (HRM und TBE) frühzeitig zu stellen.

#### **2.5.2.1. Die Los Angeles-Klassifikation**

Die Los Angeles-Klassifikation wurde 1994 erstmalig für die Einteilung der Refluxösophagitis vorgestellt und ist seitdem eine leicht einsetzbare Klassifikation, die weit verbreitet Anwendung findet (Makuuchi et al. 1997). Vor allem für die Beurteilung von Reflux als Folge der Myotomie, die in unserer randomisierten Studie im 2-Jahres-Follow-up bei POEM häufiger zu finden war, als nach einer Heller-Myotomie (Werner et al. 2019), ist diese Klassifikation wichtig.

Grundlage ist die endoskopische Beurteilung des distalen Ösophagus. Die Klassifikation teilt die Befunde in 4 Schweregrade (LA A-D) ein, die durch die unten genannten Merkmale gekennzeichnet sind.

*Tabelle 2: LA-Klassifikation der Refluxösophagitis; eigene Darstellung nach Lundell et al. (1999).*

LA A	Eine oder mehrere Erosionen, die auf die Mukosafalten begrenzt sind, mit einer Ausdehnung von weniger als 5 mm.
LA B	Eine oder mehrere Läsionen, auf die Mukosafalten begrenzt, aber mehr als 5 mm messend.
LA C	Erosionen, die sich über die Mukosafalten hinaus ausdehnen, aber weniger als $\frac{3}{4}$ der Zirkumferenz umfassen.
LA D	Konfluierende Erosionen, die mehr als $\frac{3}{4}$ der Zirkumferenz messen, bis hin zu zirkulären Defekten.

### **2.5.3. Das Timed Barium Esophagogram (TBE)**

Die dritte, zur Diagnosestellung nötige Untersuchung, ist die spezielle Breischluckuntersuchung TBE. Für die Erstdiagnose der Achalasie ist bei eindeutiger Manometrie die Breischluck-Untersuchung nicht obligat, sondern wird vor allem bei fraglichen Manometriebefunden oder bei Patienten eingesetzt, welche die Manometriesonde nicht tolerieren. Besonders in der Rezidivdiagnostik, in der es oft zu unspezifischen Manometrieergebnissen kommt, hat das TBE einen besonderen Stellenwert.

Für diese Untersuchung trinkt der Patient 200 ml einer Bariumlösung und nach einer, zwei und fünf Minuten wird eine Röntgenaufnahme im Stehen gemacht. Damit ist es zum einen möglich, die Höhe und Breite der Bariumsäule über dem ösophagogastralen Übergang (EGJ) zu bestimmen, zum anderen, anhand der Kontrastmittelfüllung, die Form des Ösophagus zu beurteilen. Es kann sich eine typische Stenose mit darüberliegender, prästenotischer Dilatation mit breiter und hoher Kontrastmittelsäule als Sektglasform (engl. Birds beak) zeigen. Bei einer späten Form der Achalasie kann der Ösophagus verlängert sein und eine siphonartig verwundene Form annehmen. Im Endstadium kann auch ein Megaösophagus festgestellt werden (Furuzawa-Carballeda et al. 2015). Durch die zeitversetzten Aufnahmen

dieser Technik ist es möglich die gestörte Clearance abzubilden. Als typischer Grenzwert wird eine Bariumsäule von 5 cm nach 5 Minuten angesehen. Zeigt sich nach erfolgter Therapie der Achalasie in dem TBE ein pathologischer Befund, so ist dies, auch bei normalem Druck im UÖS, ein Indikator für eine notwendige Re-Therapie (Rohof et al. 2013).

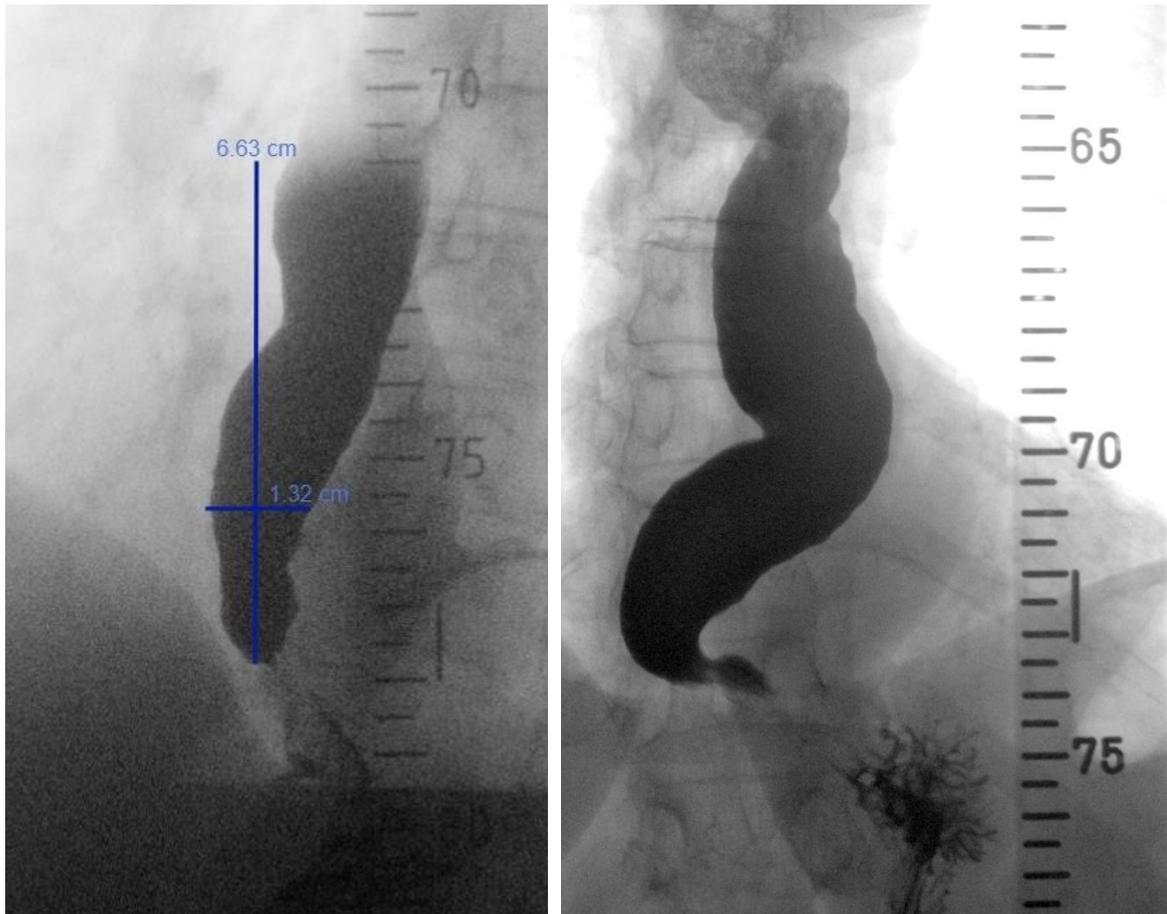


Abbildung 13: Links: TBE bei Achalasie Typ I, zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe. Weite und Höhe der Säule in cm angegeben. Rechts: TBE bei Achalasie Typ II, zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe. Weite der Säule 2,5cm, angedeutet sigmoider Verlauf (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

#### 2.5.4. Die Dehnbarkeitsmessung / Endo-Flip

Eine Endo-Flip-Untersuchung kann zur Diagnosestellung beitragen, wenn beispielsweise nach dem erweiterten HRM-Protokoll, ÖGD und TBE noch Unklarheiten bestehen (Yadlapati et al. 2021b), wie es auch in der Rezidivdiagnostik der Fall ist. Dabei wird im Rahmen einer ÖGD ein Ballonkatheter in den Bereich des UÖS eingeführt, der dort mit Hilfe der hochauflösenden Impedanz-Planimetrie (IP) die Geometrie des Ösophagus darstellt, es

entsteht ein 2D-Bild. Endo-Flip gibt Aufschluss über die Länge, Durchmesser und Dehnbarkeit des Ösophagus, sowie die Schließfunktion und Dynamik der Öffnung des unteren Ösophagussphinkters (Donnan und Pandolfino 2020, Lasermed.ch 2022, usz.ch 2022).

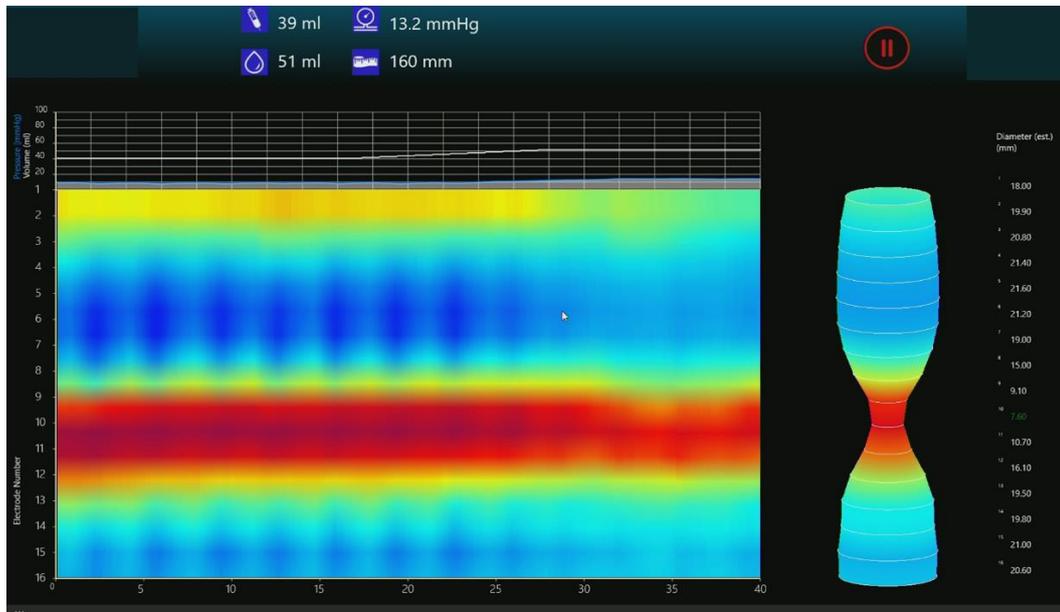


Abbildung 14: Endo-Flip-Messung eines Patienten mit Achalasia Typ I – es zeigt sich die verminderte Dehnbarkeit des unteren Ösophagussphinkters (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

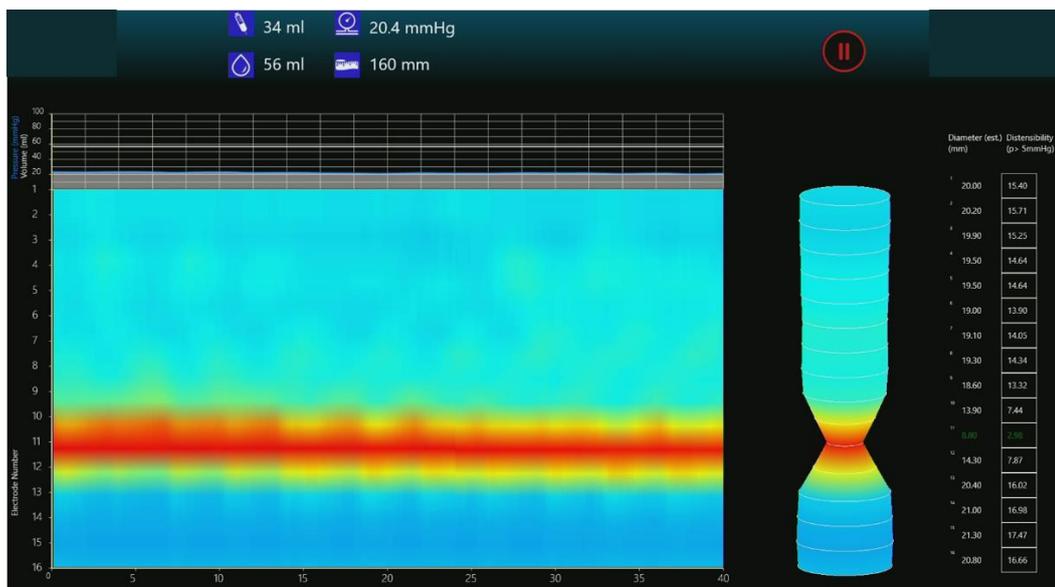


Abbildung 15: Endo-Flip-Messung eines Patienten mit Achalasia Typ II – es zeigt sich die verminderte Dehnbarkeit des unteren Ösophagussphinkters (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

## **2.6. Die Therapie der Achalasie**

Die Therapiemöglichkeiten der Achalasie verfolgen allesamt keinen kurativen Ansatz, eine gerichtete, physiologische Peristaltik kann ebenso wenig wiederhergestellt werden wie ein normal funktionierender unterer Ösophagussphinkter (Ramchandani et al. 2018).

Das Ziel jeder Therapieoption ist die Symptomverbesserung und Steigerung der Lebensqualität durch eine verbesserte Nahrungspassage in den Magen (Müller et al. 2023). Dabei erleichtert die Schwerkraft die Passage, nachdem durch eine Therapiemaßnahme Einfluss auf den UÖS genommen wurde. Es stehen pharmakologische, endoskopische und chirurgische Therapieoptionen zur Verfügung. Die Therapie besteht aus einer meist passagären Lähmung oder besser Durchtrennung des unteren Sphinkters durch Dehnung (Sprengung) oder Schnitt (Myotomie).

Das Risiko der interventionellen Therapien ist allerdings, dass die Manipulation am unteren Ösophagussphinkter durchaus die Barrierefunktion gegen ein Zurückfließen von saurem Mageninhalt reduziert oder aufhebt. Dies kann zu Refluxbeschwerden führen und kann somit gegebenenfalls auch einen Risikofaktor für einen Barrett-Ösophagus darstellen (Heinrich und Bauerfeind 2012).

### **2.6.1. Pharmakologische Therapieansätze**

Es gibt einige Medikamente, die kurzfristig den Tonus des UÖS senken können und damit zur Therapie der primären Achalasie in Frage kommen. Die Arzneimittelgruppe der Nitrate zum Beispiel erhöht den Spiegel von NO in der glatten Muskulatur, dies führt zur Erhöhung von cGMP und damit zum Abfall des intrazellulären Calciums und wirkt so relaxierend auf die Sphinktermuskulatur. Calciumantagonisten reduzieren den Tonus durch Inhibition des zur Muskelkontraktion notwendigen Calciums (Heinrich und Bauerfeind 2012).

Je nach Präparat erfolgt die sublinguale Einnahme 10-30 Minuten vor den Mahlzeiten (Cosentini et al. 2004, Pandolfino und Gawron 2015). Beide Medikamente haben substanzspezifische, kardiovaskuläre Nebenwirkungen und werden nicht besonders gut toleriert. Nitrate können Kopfschmerzen und orthostatische Hypotonie verursachen, die Calciumantagonisten bedingen unter Umständen Schwindel und Unterschenkelödeme (Heinrich und Bauerfeind 2012, Pandolfino und Gawron 2015). Es gibt keine Evidenz, dass die Medikamente zu einer ausreichenden längerfristigen Symptomkontrolle führen, sie werden deswegen nicht als primäre und vor allem nicht dauerhafte Therapie empfohlen

(Oude Nijhuis et al. 2020, Zaninotto et al. 2018). Sie können eine Option sein für die kurzfristige Überbrückung bis zur definitiven Therapie oder wenn invasivere Maßnahmen aufgrund des Gesundheitszustands des Patienten nicht möglich sind (Heinrich und Bauerfeind 2012, Pandolfino und Gawron 2015, Schlottmann et al. 2022). Grundsätzlich sollte der Einsatz von Medikamenten die endoskopische oder chirurgische Therapie der Achalasie bei entsprechend therapiefähigen Patienten nicht hinauszögern (Oude Nijhuis et al. 2020, Zaninotto et al. 2018).

### **2.6.2. Botulinumtoxin**

Eine wenig invasive, endoskopische Therapieoption ist die Botox<sup>®</sup>-Injektion. Hierbei werden im Rahmen einer ÖGD endoskopisch 100 IE Botulinumtoxin A (Botox<sup>®</sup>) an 4 Stellen in den unteren Ösophagussphinkter injiziert (Richter und Boeckxstaens 2011). Dort hemmt das Nervengift die Acetylcholinfreisetzung an der motorischen Endplatte und lähmt vorübergehend die Muskulatur. Der Druck am UÖS wird reduziert, die Symptome bessern sich bei etwa 75 % der Patienten, allerdings ist die Wirkung innerhalb von sechs Monaten stark nachlassend (Heinrich und Bauerfeind 2012, Richter und Boeckxstaens 2011). Bei rezidivierenden Symptomen können erneute Botox<sup>®</sup>-Injektionen erfolgen. Ob dadurch eine zu einem späteren Zeitpunkt geplante Myotomie erschwert wird und mit erhöhten Komplikationen verbunden ist (Heinrich und Bauerfeind 2012, Minami 2015, Richter und Boeckxstaens 2011), ist nicht ganz klar und entspricht nicht unseren Erfahrungen bei entsprechend vortherapierten POEM-Patienten. Dies wird auch von Kashab et al. 2019 bestätigt.

Diese Therapieoption wird nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt und ist älteren Patienten mit zu hohem Operationsrisiko oder nur noch geringer Lebenserwartung vorbehalten. Sie kann aber auch als „einmalige Überbrückungsmaßnahme“ bis zur definitiven Myotomie erwogen werden (Richter 2020).

### **2.6.3. Die pneumatische Dilatation**

Die pneumatische Dilatation (PD), auch endoskopische Ballondilatation genannt, war lange neben der Heller-Myotomie die Therapie der Wahl (Richter und Boeckxstaens 2011). Dabei wird endoskopisch ein 30 mm-Ballon in den verengten Bereich des UÖS eingeführt und mit

Luft auf den definierten Außendurchmesser aufgeblasen und dehnt somit die Muskulatur am UÖS, was die Nahrungspassage erleichtern soll. Bei Nichtansprechen oder ungenügender Wirkung wird empfohlen, die Dilatation kurzfristig mit einem Ballon höheren Durchmessers (35 mm; ggf. bei einer dritten Sitzung 40 mm) zu wiederholen (Richter und Boeckxstaens 2011). Eine Studie von Borhan-Manesh et al. (2016) gibt Hinweise darauf, dass die Ringmuskulatur durch die Ballondilatation oft nur aufgedehnt und nicht „aufgesprengt“ wird, wie häufig formuliert. Der UÖS war in 83,7 % der Fälle noch intakt, wie anhand endosonographischer Befunde von 43 Patienten nach einer Ballondilatation behauptet wurde (Borhan-Manesh et al. 2016); die Zuverlässigkeit der Methode ist hier allerdings unklar.

Eine randomisierte Studie mit 201 Patienten, die 2011 veröffentlicht wurde, verglich die Erfolgsraten der endoskopischen Ballondilatation (2 bzw. 3 Dilatationen von 30 bis maximal 40 mm Durchmesser) mit denen der LHM mit Fundoplicatio nach Dor über durchschnittlich 43 Monate. Der Therapieerfolg war als Eckardt-Score  $\leq 3$  festgelegt (zu Eckardt-Symptom-Score siehe auch Kapitel 3.8.3.1.). Nach einem Jahr zeigte die LHM noch eine leichte Überlegenheit (95 % vs. 90 %), nach 2 Jahren hatte die LHM keine höheren Erfolgsraten mehr als die PD. Die Ballondilatation birgt dieser Studie nach ein Perforationsrisiko von 4 % (Boeckxstaens et al. 2011).

Ponds et al. (2019) verglichen in einer randomisierten Studie an therapienaiven Patienten den klinischen Erfolg der POEM vs. PD nach 2 Jahren und zeigten einen signifikant höheren Erfolg der POEM (92 % vs. 54 %). Die Autoren schlussfolgerten, dass die POEM als Initialtherapie in Betracht gezogen werden sollte. Allerdings war in dieser Studie keine wiederholte Dehnung erlaubt bzw. wurde diese als Therapieversagen gewertet. Die besseren Ergebnisse der o.g. randomisierten Studie (Ballon vs. LHM) sind unter anderem auch dadurch erklärbar, dass hier eine wiederholte Dehnung (durchgeführt in ca. 25 %) „erlaubt“ war und nicht als Ballonversagen betrachtet wurde.

Die pneumatische Dilatation ist eine kostengünstige und leicht verfügbare Therapieoption und kann in bestimmten klinischen Situationen durchaus eine sinnvolle Option sein. Das primäre Ansprechen liegt bei ca. 90 % (Heinrich und Bauerfeind 2012), die Rekurrenz der Beschwerden ist jedoch langfristig ein häufiges Problem, was daran liegen könnte, dass die Muskulatur nur gedehnt wurde (Borhan-Manesh et al. 2016). Allerdings können nach gestaffelter pneumatischer Dilatation des UÖS bei wiederauftretenden Beschwerden im Verlauf auch weitere Dilatationen erfolgen (Heinrich und Bauerfeind 2012).

## **2.6.4. Die chirurgische Therapie der Achalasie**

### **2.6.4.1. Die Entwicklung der Heller-Myotomie**

Vor mehr als 300 Jahren beschrieb der englische Arzt Thomas Willis 1674 erstmals die Symptome einer Achalasie. Willis hatte einen auch heute noch gängigen Therapieansatz: Er bougierte die verengte Speiseröhre, allerdings mit einem zurechtgeschnitzten Walfischknochen (Borhan-Manesh et al. 2016, Farr 1992). In den folgenden Jahrzehnten und Jahrhunderten wurden verschiedene operative Maßnahmen mit teils hohem Risiko und teils verstümmelndem Charakter ausprobiert.

Erst Anfang des 20. Jahrhunderts gab es eine bahnbrechende Therapieoption: Ernst Heller führte die erste Kardiomyotomie durch. Heller war ein bedeutender Chirurg aus Leipzig und setzte mit seiner Myotomie 1913 die Idee von Georg Gottstein um, der schon 1901 annahm, die Technik der Pylorotomie auch auf die Kardialie beim damals so genannten Kardiaspasmus übertragen zu können. Heller machte bei seinem ersten Patienten eine 8 cm lange anteriore und posteriore Kardiomyotomie. Der Patient konnte noch 7 Jahre nachbeobachtet werden und hatte klinisch hervorragend von der Therapie profitiert (Schlottmann et al. 2022).

Trotz der relativ unkomplizierten Operationstechnik und des sehr guten Ergebnisses wurde die Myotomie nach Heller vor allem in Deutschland, Großbritannien und den USA lange außer Acht gelassen. Insbesondere Ferdinand Sauerbruch wirkte darauf hin, dass Achalasiepatienten weiterhin eine Operation mit Ösophagofundostomie bekamen. Die Patienten litten postoperativ unter starkem Reflux und sehr reduzierter Lebensqualität, wenn sie überlebten (Schlottmann et al. 2022, Weiner 2014). Es dauerte bis in die 1950er Jahre hinein, bis die anastomosierenden Operationstechniken endgültig verlassen wurden (Weiner 2014).

In anderen europäischen Ländern wurde, nach Modifizierung von De Bruine Groeneveldt 1918 und Zaaijer 1923, schon viel früher regelmäßig die anteriore Myotomie durchgeführt (Schlottmann et al. 2022). Seit den 1960er Jahren wurde die laparatomische Heller-Myotomie mit einer sogenannten Anti-Refluxplastik kombiniert. Dabei wird aus dem Magenfundus eine Manschette um den unteren Ösophagus gebildet. Die Teil- oder Vollmanschetten können vorne oder hinten um den myotomierten UÖS geschlungen werden, dienen als äußeres Korsett und bilden somit eine Barriere gegen das Zurückfließen von Magensaft. Durchgesetzt hat sich eine anteriore Teilmanschette von 180° nach Jacques

Dor, der sie 1962 erstmals durchführte, so war die offene Heller-Myotomie mit Funduplicatio nach Dor lange Zeit die Standardtherapie der Achalasie.

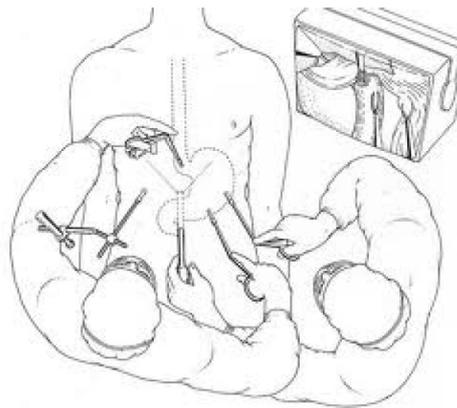
1991 führte Sir Alfred Cuschieri mit Kollegen erstmals eine laparoskopische Heller-Myotomie (LHM) durch (30). Das minimalinvasive Vorgehen mit seinen Vorzügen, wie dem geringeren chirurgischen Trauma, der schnelleren Erholung und damit früherer Entlassung der Patienten, setzte sich schnell durch und wurde, in Kombination mit der Hemi-Funduplicatio nach Dor, Standardtherapie der Achalasie (Schlottmann et al. 2022).

#### **2.6.4.2. Die Laparoskopische Heller-Myotomie (LHM)**

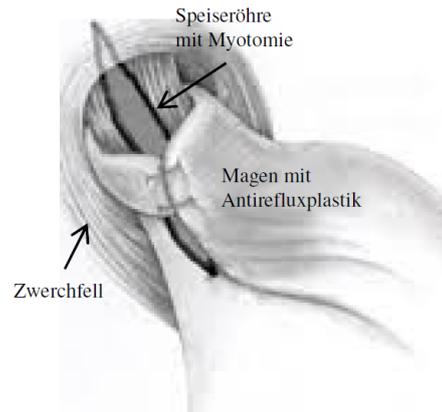
##### **2.6.4.2.1. Technik der LHM**

Bei diesem Eingriff befindet sich der Patient in Rückenlage und Intubationsnarkose, ein erster Trokar von 12 mm wird mit einer Minilaparotomie supraumbilikal unter Sicht eingebracht. Nach Anlage eines Pneumoperitoneums und explorativer Laparoskopie wird in den Situs vorgespiegelt und drei weitere 5-mm-Arbeitstrokare in den rechten und linken Ober- und Mittelbauch eingebracht. Nach Elevation des linken Leberlappens und Einstellung des Operationsgebietes erfolgt die Freilegung des anterioren Ösophagus unter Identifikation und Schonung durch Separierung beider Nervi vagi. Die Myotomie beginnt knapp oberhalb des gastroösophagealen Übergangs mehrere cm nach oral (in der Regel bei Typ I und II: etwa 6 cm) und dann noch mindestens 2 cm in analoger Technik von oral nach aboral durch den gastroösophagealen Übergang in die Kardia. Die Gesamtlänge der Myotomie beträgt somit 8-9 cm. Dabei wird mit der Schere scharf knapp oberhalb des gastroösophagealen Übergangs eingegangen, danach wird stumpf zum Mukosamuskel präpariert und mit dem Ultraschall-Skalpell erfolgt dann nach oral und aboral die Myotomie.

Nach endoskopischer Kontrolle erfolgt die Anlage der Funduplicatio. Dabei wird nach Mobilisierung des Fundus eine vordere Hemi-Funduplicatio nach Dor zur kompletten Deckung der Myotomie gemacht. Der links laterale Myotomieaspekt wird mit fortlaufender Naht fixiert, der korrespondierende Magenfundus wird nach Transposition am rechten Aspekt der Myotomie fixiert. Nach Spülung des Operationsgebietes und Kontrolle auf Bluttrockenheit erfolgt die Einlage einer Drainage und Ablassen des Pneumoperitoneums mit Entfernen der Trokare unter Sicht. Nach Faszien- und Hautverschluss wird ein steriler Wundverband angelegt (Supplementary Appendix zu Werner et al. 2019).



Darstellung einer laparoskopischen Operation



Schema einer Heller-Myotomie mit Refluxplastik

Abbildung 16: Schematische Darstellung einer laparoskopischen Heller-Myotomie aus der Patienteninformation der Studie (Werner et al. 2019).

Die LHM gilt als sichere Operation mit einer Mortalität von 0,1 %. Die häufigste Komplikation ist die Perforation der Mukosa in das Ösophaguslumen, die in der Regel intraoperativ entdeckt und behoben wird und keine klinischen Konsequenzen hat. Die Gesamtkomplikationsrate lag in Übersichts-Publikationen bei 6,3 %, wobei nur in 0,7 % aus diesen Komplikationen klinische Konsequenzen folgten (Boeckxstaens et al. 2014, Campos et al. 2009).

2009 zeigte sich in einer großen Metaanalyse die LHM als effektivste Achalasietherapie (Therapieerfolg bei 90 % der Patienten), vor allem im Hinblick auf den langfristigen Therapieerfolg und konnte bessere Ergebnisse erzielen als die PD oder die Botox<sup>®</sup>-Injektion (Campos et al. 2009). Boeckxstaens et al. (2014) konnten in einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 35 Monaten die Erfolgsrate der LHM bei 89 % feststellen. Die LHM und die Ballondilatation waren hier gleichwertig, was auch im 5-Jahresverlauf bestätigt werden konnte (Moonen et al. 2016). Es profitierten vor allem junge Patienten, die keinen sigmoidalen Verlauf aufwiesen und initial einen hohen Druck im unteren Ösophagussphinkter hatten (Boeckxstaens et al. 2014). Bezüglich der Refluxösophagitis nach LHM mit Dor-Funduplicatio werden Raten an pathologischer Säureexposition im Ösophagus von 23 % (Boeckxstaens et al. 2011) bis zu 53 % nach mehr als 20 Jahren berichtet (Csendes et al. 2006). Die POEM war zu diesem Zeitpunkt noch keine etablierte Therapieoption.

#### **2.6.4.2.2. Der transthorakale Operationszugang**

Es gab zwischenzeitlich Chirurgen die einen thorakalen Zugang wählten, erst offen, seit den 1990ern auch thorakoskopisch. Dieses Vorgehen hatte z.T. auch sehr gute Erfolgsraten, war aber auch mit höherem Aufwand und mehr Risiken verbunden. Infektionen im Mediastinum, Beatmungszwischenfälle durch die erforderlichen Doppellumentuben und Pneumothoraces waren seltene, aber schwere Komplikationen bei diesem Vorgehen. Zudem ist es bei dieser Technik nicht möglich, eine Fundoplicatio durchzuführen und viele Patienten klagten postoperativ über Reflux, sodass sich dieser operative Zugang nicht durchsetzen konnte (Schlottmann et al. 2022).

#### **2.6.4.2.3. Die roboterassistierte Heller-Myotomie**

Seit 2001 gibt es in einigen wenigen Kliniken auch die Möglichkeit zur roboterassistierten laparoskopischen Heller-Myotomie, auch RAHM genannt. Dieses Verfahren konnte die intraoperativen Perforationsraten scheinbar noch weiter senken, das klinische Outcome war aber vergleichbar mit der laparoskopischen Heller-Myotomie. Aufgrund der hohen Kosten der roboterassistierten Technik ist sie derzeit kein Standardvorgehen (Schlottmann et al. 2022, Xie et al. 2021).

#### **2.6.5. Die perorale endoskopische Myotomie (POEM)**

Bereits im Jahre 1980 veröffentlichte Ortega aus Venezuela seine ersten Versuche der endoskopischen Myotomie (Ortega et al. 1980). Das Team hatte für diesen Zweck ein Art Hakenmesser entwickelt und zunächst an 6 Mischlingshunden ohne Perforation die neue Technik erprobt. Daraufhin wurden an 17 Patienten die endoskopische Myotomie durchgeführt. Dabei wurden auf Höhe der Z-Linie zwei Inzisionen in die Mukosa und Muskularis gemacht. Es wurde subtotal myotomiert, um eine Perforation zu vermeiden. Bei der Durchführung war es bei 3 Patienten zu Blutungen gekommen, die intraoperativ gestillt werden konnten. Die Endoskopien erfolgten damals mit konventionellen fiberoptischen Geräten in Analgosedierung. Die Therapie führte bei allen Patienten zur deutlichen Symptomverbesserung mit signifikanter Reduktion der manometrisch zu erfassenden Ösophagusdrücke (Ortega et al. 1980).

Im Juni 2007 veröffentlichte Pasricha et al. die Ergebnisse von Tierversuchen der sogenannten Apollo-Gruppe zur „Endoscopic Submucosal Esophageal Myotomy“ (endoskopischen submukösen ösophagealen Myotomie). Dieses Vorgehen, bei dem über natürliche Körperöffnungen in das Operationsgebiet vorgedrungen und operiert wird, wird auch als NOTES (Natural Orifice Transluminal Surgery) bezeichnet.

Pasricha hatte bei 4 Schweinen endoskopisch mit Bildung eines submukosalen Tunnels erfolgreich eine Myotomie durchgeführt. Die Tiere wurden spätestens nach 7 Tagen euthanasiert, sodass nur sehr kurzfristige aber gute Ergebnisse erhoben werden konnten; unter diesen Einschränkungen schien die Technik durchführbar, sicher und effektiv. Pasricha nahm an, dass der endoskopische Zugang eine Therapieoption für Achalasiepatienten darstellen könnte (Pasricha et al. 2007).

2010 führte Haruhiro Inoue aus Japan diese Technik in die Klinik ein und legte seine Ergebnisse zur ersten Reihe der peroralen endoskopischen Myotomie (POEM) beim Menschen vor. Bei 17 Patienten hatte er nach einer durchschnittlichen submukösen Tunnelung von 12,4 cm eine endoskopische Myotomie der zirkulären Fasern des UÖS durchgeführt. Die Ergebnisse über einen Beobachtungszeitraum von 5 Monaten waren sehr gut, mit signifikanter Verbesserung eines Dysphagie-Scores im Mittel von durchschnittlich 10 auf 1,3 Punkten. Dieser Dysphagie-Score entspricht nicht dem Eckard-Score, enthält aber auch die Kriterien Dysphagie, Häufigkeit von Regurgitationen und Dauer der Symptome (Inoue et al. 2010). Der Ruhedruck am UÖS konnte im Mittel von 52,4 mmHg auf 19,9 mmHg gesenkt werden. Es gab keine prozedurassoziierten Komplikationen, nur ein Patient entwickelte nach der POEM eine Refluxösophagitis Grad B nach Los Angeles-Klassifikation, welche sich gut mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) behandeln ließ (Inoue et al. 2010).

#### **2.6.5.1. Technisches Vorgehen bei der POEM**

Die POEM wird in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Mit einem Gastroskop wird der entsprechende Zugangspunkt im Ösophagus aufgesucht, dort wird durch Injektion von Natriumchlorid-Lösung (versetzt mit Methylenblau) ein submukosales Polster erzeugt. In diesem Bereich wird die mukosale Inzision durchgeführt und somit ein Zugang zu dem submukosalen Raum geschaffen, in dem die Tunnelung bis ca. 2-3 cm unterhalb des unteren Ösophagussphinkters erfolgt. Nach der Tunnelung, diese erfolgt möglichst dicht an der

Muskulatur um eine Verletzung der darüberliegenden Mukosa zu vermeiden, wird die Muskulatur des Ösophagus, beginnend knapp unterhalb der mukosalen Inszision, bis ca. 2 cm unterhalb des unteren Ösophagussphinkters gespalten (Khashab et al. 2019). Hierbei kann eine komplette Myotomie oder eine Myotomie unter Schonung der Längsmuskelschicht erfolgen. Nach einer Pause, in der das Endoskop entfernt wird, werden der Tunnel und die Myotomie auf Bluttrockenheit kontrolliert und anschließend die mukosale Inszision zur Defektdeckung mit endoskopischen Clips verschlossen, um eine direkte Verbindung zum Mediastinum bzw. zum Peritoneum zu verhindern. Es wird eine periinterventionelle Antibiotikagabe empfohlen, um die Migration der Keime während der Tunnelung und Myotomie abzudecken und infektiöse Komplikationen zu minimieren. Um ein länger anhaltendes Emphysem bzw. ein Pneumoperitoneum zu vermeiden, wird während der Prozedur obligat CO<sub>2</sub> über das Endoskop insuffliert, da dieses schnell resorbiert wird (Khashab et al. 2019). Die Nachsorge nach der POEM ist darauf ausgerichtet, frühzeitig Komplikationen zu erfassen und behandeln zu können. Neben klinischen Kontrollen wird peri- und postinterventionell eine Säureblockade (PPI-Therapie) durchgeführt, zudem erfolgt ein langsamer Kostaufbau von Flüssigkeiten zu normaler Kost über einige Tage (Khashab et al. 2019). Um den suffizienten Verschluss der mukosalen Inszision sicherzustellen, kann eine Breischluckuntersuchung oder besser eine endoskopische Kontrolle (Nast et al. 2018) der Wundverhältnisse erfolgen. Dies ist aber nicht in allen Zentren weltweit Standard.

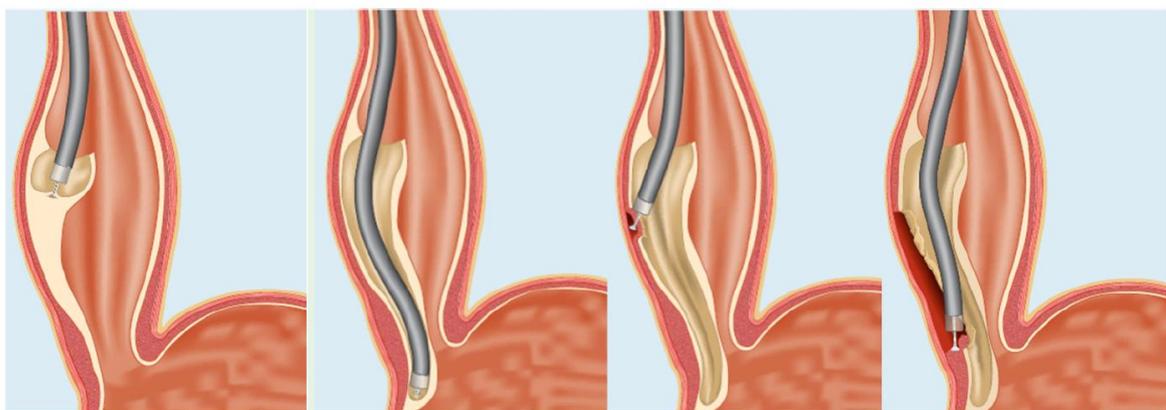
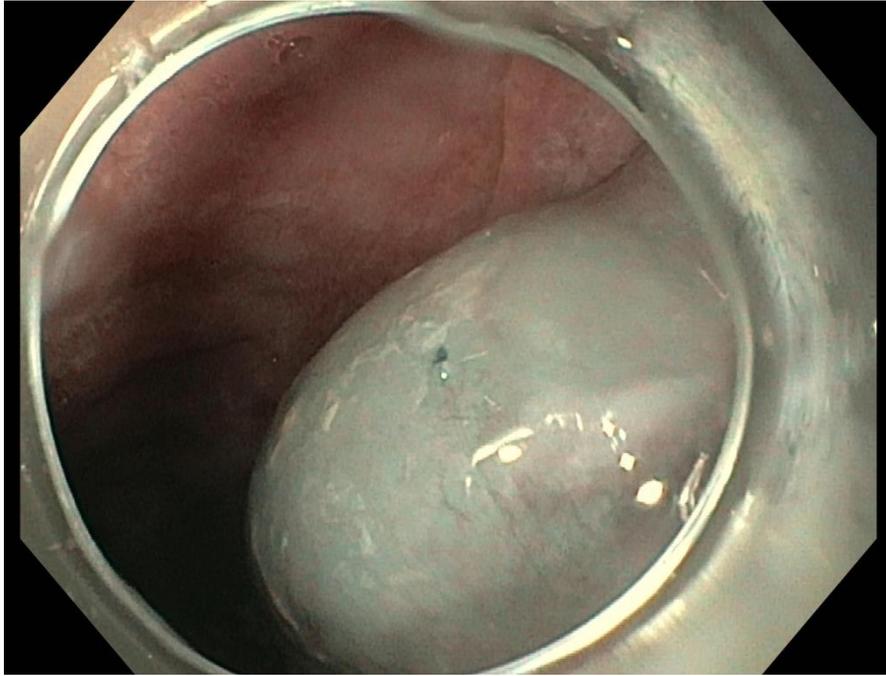
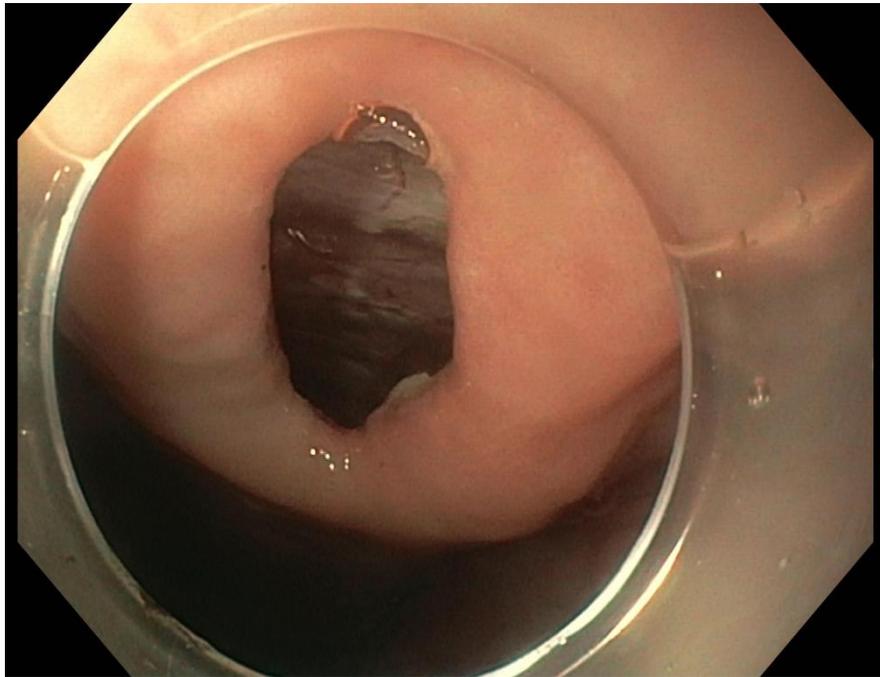


Abbildung 17: Schematische Darstellung einer POEM-Prozedur aus der Patienteninformation zur Studie. Entscheidende Schritte der POEM von links nach rechts: Inszision der Mukosa; Tunnelung in der Submukosa bis in die Kardia; Beginn der Myotomie knapp unterhalb der Inszision; Komplettierung der Myotomie bis in die Kardia (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).



*Abbildung 18: Injektion im Bereich der Inzisionsstelle (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).*



*Abbildung 19: Inzision der Mukosa und Eintritt in den Tunnel (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).*

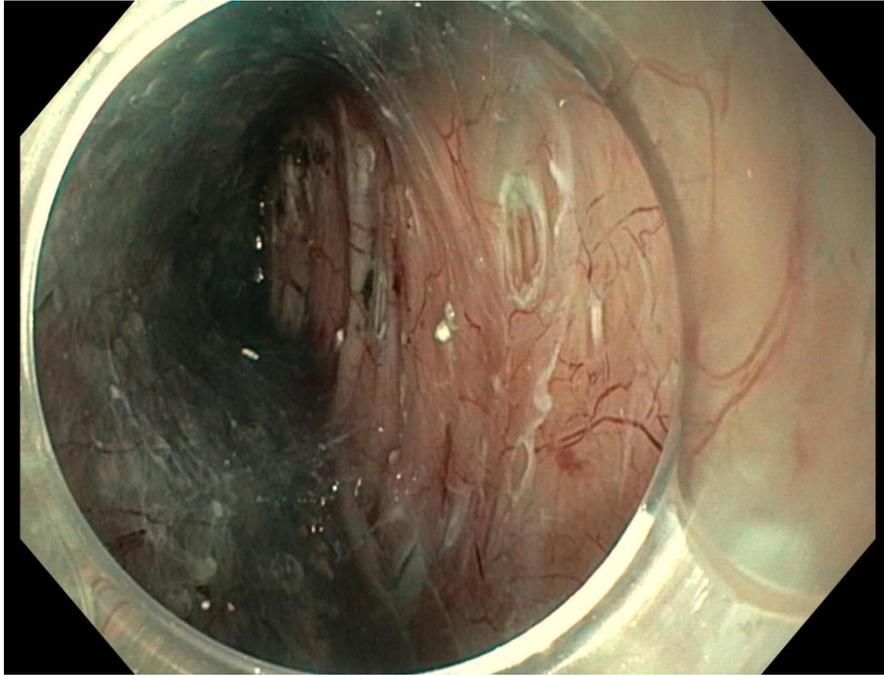


Abbildung 20: Submukosaler Tunnel in der 3-Uhr-Position (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

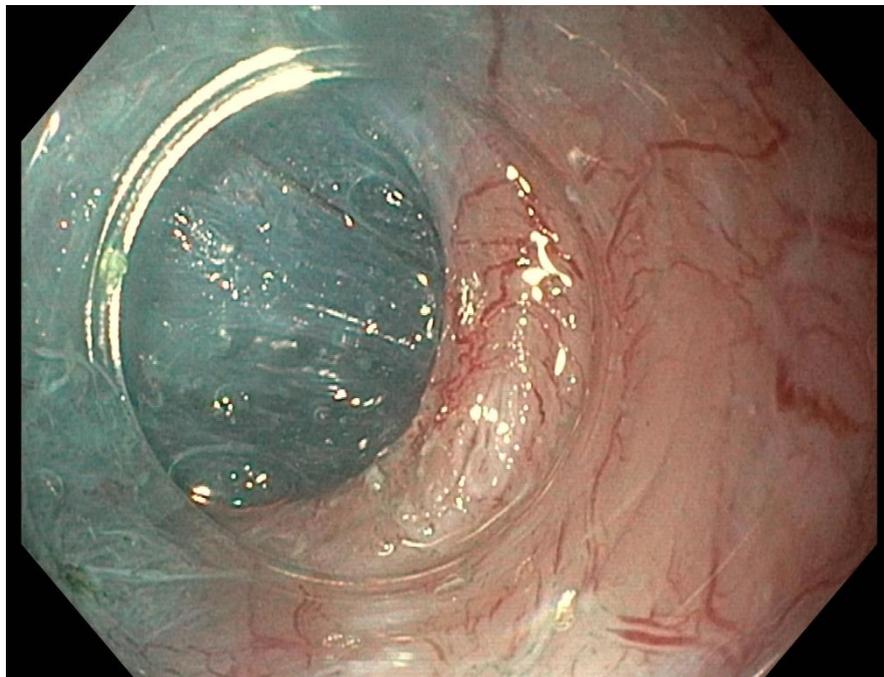


Abbildung 21: Prominenter unterer Ösophagussphinkter im Tunnel (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).

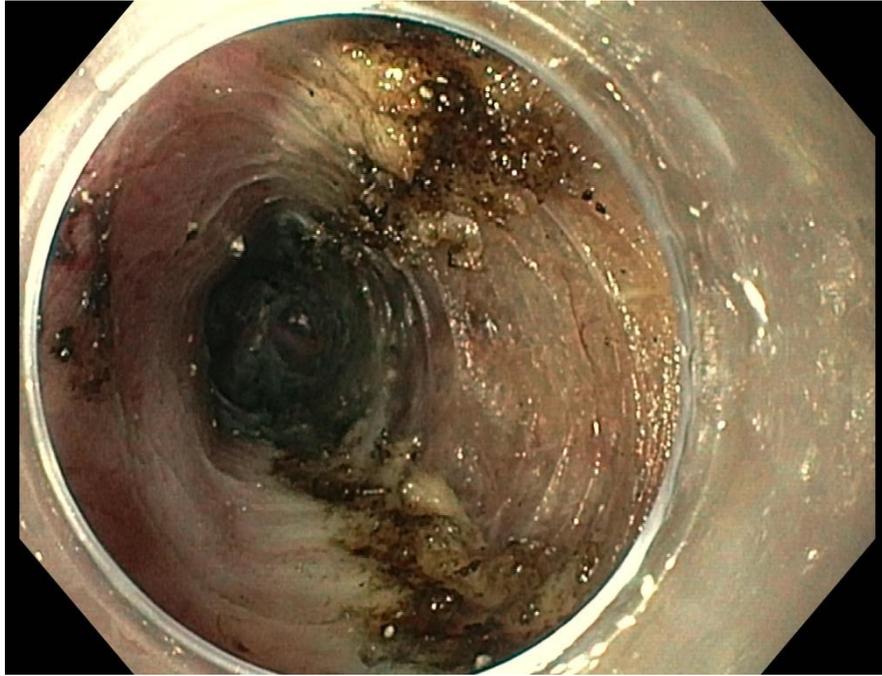


Abbildung 22: *Komplette Myotomie (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).*

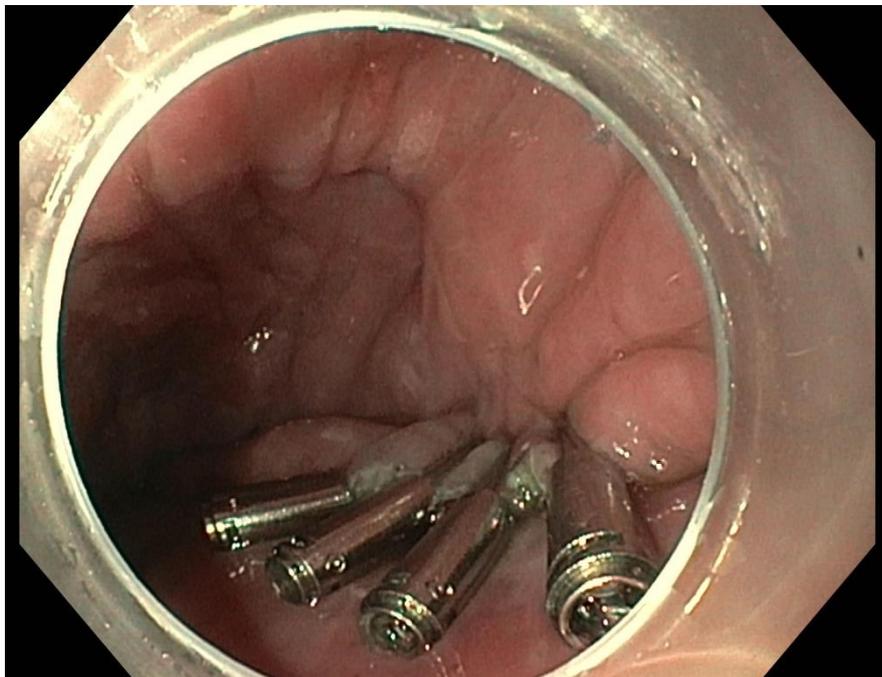


Abbildung 23: *Clipverschluss der Inzision (Quelle: Interdisziplinäre Endoskopie UKE).*

### **2.6.5.2. Sicherheit der POEM**

Die POEM, als noch relativ neues Verfahren, konnte in den ersten Studien eine nahezu identische kurzfristige Erfolgsrate wie die LHM erreichen, bei geringerem Auftreten von akuten Komplikationen durch das noch weniger invasive Vorgehen (Ramchandani et al. 2018). Die POEM wurde bis 2018 weltweit schätzungsweise über 7000 Mal durchgeführt (Parsa und Khashab 2018). Die Komplikationsrate der Prozedur ist gering und liegt bei insgesamt ca. 7,5 % nach einer großen multizentrischen Studie an 1826 Patienten von 2017 (Haito-Chavez et al. 2017). Hierbei sind in lediglich 0,5 % der Fälle schwere Komplikationen aufgetreten, wie z. B. eine Ösophagusperforation, Fisteln, eine Pneumonie oder Herzrhythmusstörungen. Diese schweren Komplikationen traten signifikant häufiger bei Patienten mit einem sigmoiden Ösophagus und bei weniger erfahrenen Operateuren (< 20 Eingriffe) auf (Haito-Chavez et al. 2017). Aktuellere Studienergebnisse von 2021 mit 610 Patienten aus den USA bestätigen die hohe Sicherheit der POEM mit weniger als 3,4 % klinisch signifikanten Komplikationen, wovon keine zu einer operativen Intervention oder zum Tode führte (Modayil et al. 2021). Shiwaku et al. haben 2020 in einer prospektiven multizentrischen Analyse mit 233 POEM-Patienten eine Komplikationsrate von 10,3 % beschrieben, von denen nur gut ein Drittel moderat war (mukosale Verletzungen); es traten keine schweren Komplikationen auf.

Diese Studie zeigte auch, dass die klinische Erfolgsrate der POEM in den ersten 3 Jahren bei 95 % lag und im weiteren Verlauf nach 4 bis 7 Jahren Nachbeobachtung noch über 90 % blieb (Modayil et al. 2021). Andere Studien zeigten einen Abfall der Wirksamkeit im Zeitraum von 6 Monaten bis zu 2 Jahren auf ca. 80-85 % (Werner et al. 2016). Bezüglich der Refluxösophagitis nach POEM variieren die Angaben je nach Publikation zwischen 57 % nach 3 Monaten (Werner et al. 2019) und aus einer prospektiven Datensammlung von Inoue 16,8 % nach 2 Monaten bzw. 21,3 % nach 3 Jahren (Inoue et al. 2015).

### **2.6.6. Die Abgrenzung der POEM zur LHM**

Beim endoskopischen POEM-Verfahren ist im Gegensatz zur Heller-Myotomie die Schaffung einer Fundoplicatio nicht möglich, sodass insbesondere die Refluxösophagitis bzw. die Refluxbeschwerden der Patienten eine wichtige Rolle in der vergleichenden Betrachtung der beiden Methoden spielen.

Ein weiterer Punkt zur Abgrenzung der POEM von der Heller-Myotomie ist, dass im Rahmen der POEM die Länge und Ausrichtung der Myotomie stufenlos variiert werden kann (Ramchandani et al. 2018). Dies ist insbesondere bei Achalasietypen mit längeren spastischen Segmenten (Jackhammer-Ösophagus / Achalasia Typ III) von Bedeutung; infolgedessen wurde POEM von der amerikanischen Endoskopie-Gesellschaft (ASGE) für diese Krankheitsformen als Therapie der Wahl empfohlen (Kahrilas et al. 2017).

Bei Rezidiven oder bei primärem Therapieversagen ist auch nach der POEM-Prozedur eine Wiederholung des Eingriffs möglich (Ichkhanian et al. 2021). Dafür wird bei der Re-POEM nur die Ausrichtung der Inszision, des Tunnels und der Myotomie variiert (z. B. anterior/posterior). Auch nach vorangegangener LHM ist eine POEM-Prozedur möglich, hierfür wird die Gegenseite, meist der posteriore Zugang, gewählt (Khashab et al. 2019).

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

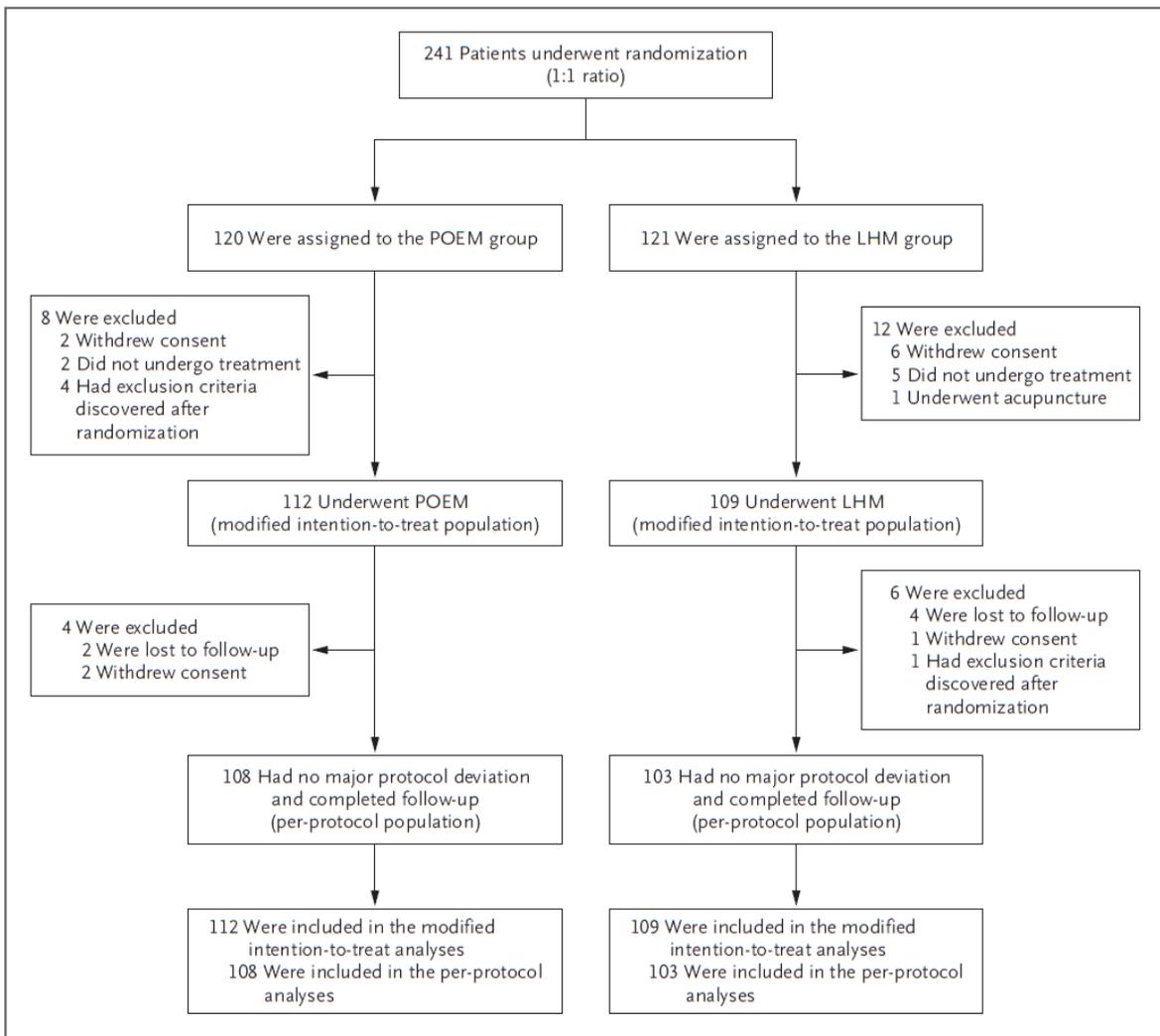
Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um den Langzeitverlauf einer prospektiven, randomisierten Interventionsstudie, welche die klinischen Ergebnisse der etablierten Therapie (LHM) mit denen der neueren, endoskopischen Myotomie (POEM) vergleicht. Hierzu wurden die in der Originalstudie erhobenen Patientendaten auch nach 3 und 5 Jahren erhoben, wie in ursprünglichem Protokoll und Ethikantrag (PV-4133; siehe auch Kapitel 3.3.) festgelegt. Die Details zur Methodik der veröffentlichten Studie finden sich im supplementary Appendix der Publikation von Werner et al. (2019).

Von Januar 2013 bis März 2016 konnten in 8 internationalen Zentren die entsprechenden klinischen und prozeduralen Daten von 221 Patienten erhoben werden. Hierzu zählten der Eckardt-Score, die ÖGD und eine HRM sowie gelegentlich ein TBE (nicht obligat) vor und 6, 12 und 24 Monate nach LHM oder POEM. Teilgenommen haben Zentren aus: Würzburg, Augsburg, Stockholm, Prag, Mailand, Amsterdam, Leuven und das Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf.

Die Studie wurde als offene Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert und die klinischen Ergebnisse der randomisierten Patienten (POEM oder LHM in Kombination mit Dor-Funduplicatio) wurden verglichen. Als Nicht-Unterlegenheits-Grenze wurden, bei der Annahme eines Therapieerfolges von 90 % bei der LHM, 12,5 % für die Primäranalyse festgesetzt. Als primärer Parameter für die Nicht-Unterlegenheit wurde der mittels HRM

gemessene Druck im unteren Ösophagussphinkter genutzt. Hier wurde nach systematischer Literaturrecherche ein Nicht-Unterlegenheits-Limit von 2,55 mmHg für einen einseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,025, einer Power von 80 % und einer Standardabweichung von 6,5 zugrunde gelegt. Die Fallzahlberechnung ergab unter diesen Voraussetzungen bei einer 1:1 Randomisierung eine notwendige Patientenzahl von insgesamt 206 nach Protokoll behandelten Patienten, um die Nicht-Unterlegenheit der POEM gegenüber der LHM nachzuweisen. Um eventuellen Ausschlüssen gerecht zu werden, wurden 241 Patienten für den Einschluss in die Studie geplant.

Die statistischen Analysen wurden anhand der modifizierten Intention-to-treat-Population durchgeführt. Diese Patientengruppe bestand aus allen 221 Patienten, die randomisiert wurden und ihre zugewiesene Therapie erhalten haben. Insgesamt 10 Patienten aus dieser Gruppe haben die Studie im Verlauf auf eigenen Wunsch beendet oder konnten das Follow-up nicht komplettieren. Bei einem Patienten sind nach der Randomisierung und Therapie Ausschlusskriterien festgestellt worden. Die Per-Protokoll-Population beinhaltet die Patienten, die das Studienprotokoll mit den Nachuntersuchungen ohne größere Abweichungen abgeschlossen haben, dies waren 211 Patienten, siehe Abbildung 24.



**Figure 2. Enrollment, Randomization, and Follow-up.**

Patients from eight European centers were randomly assigned to undergo either POEM (the POEM group) or LHM plus Dor's fundoplication (the LHM group). Analyses involved 221 patients in the modified intention-to-treat population, which included all patients who underwent randomization and the assigned treatment, and 211 in the per-protocol population, which included all patients in the modified intention-to-treat population who completed follow-up without any major protocol deviation. A comparison of patients who withdrew from the trial with those who were included in the primary analysis is provided in Table S15.

*Abbildung 24: Figure 2 aus Werner et al. (2019). Flowchart der randomisierten Patienten, der ein- und ausgeschlossenen Patienten, sowie Darstellung der Intention-to-treat-Population.*

### 3.1.1. Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war der klinische Erfolg, definiert als Wert im Eckardt-Symptom-Score  $\leq 3$ . Hierbei durfte neben der randomisierten Therapiemethode keine weitere Therapie erfolgen.

### 3.1.2. Sekundäre Endpunkte

Folgende sekundäre Endpunkte wurden definiert:

- Manometrie-Befund zur Beurteilung der ösophagealen Funktion
- Reflux-Score (modifizierter DeMeester-Score) zur Beurteilung der Refluxbeschwerden
- pH-Metrie-Befund zur Quantifizierung des Refluxes
- GIQLI-Score zur Beurteilung der Lebensqualität
- ÖGD zur Beurteilung von Komplikationen und Reflux
- Komplikationsrate (adverse events, AE)

### 3.2. Statistische Auswertung

Die Daten der Studienpatienten wurden zuerst im Studienbüro des UKE in einer Datenbank in Microsoft Excel (2016) gesammelt und nach Ablauf der Studie ausgewertet. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 20.0 (IBM SPSS Statistics) und Prism GraphPad (GraphPad Software Inc.) Version 9.5.1. (2023) durchgeführt.

Kontinuierliche Parameter wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und kategorisch als Anzahl bzw. Prozentzahl beschrieben. Um Unterschiede in kontinuierlichen Variablen zwischen den 2 Gruppen (POEM/LHM) zu testen, wurde für unabhängige Stichproben mit normalverteilten Variablen der Student-t-Test durchgeführt. Falls bei nicht normalverteilten Daten parametrische Tests nötig waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Um Unterschiede in kategorialen Variablen zu testen, wurden der Pearson-Chi-Quadrat-Test und wenn nötig der exakte Fisher-Test gebraucht. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

Bei den statistischen Analysen, die im NEJM zur Veröffentlichung gekommen sind, wurden zur Komplettierung einzelner fehlender Eckardt-Symptom-Scores Kalkulationen dieser Parameter verwendet. Hierfür wurde die Imputationsmethode „Predictive Mean Matching“ verwendet. Diese Kalkulation erfolgte bei den POEM-Patienten zu den Zeitpunkten 3 Monate / 6 Monate / 12 Monate / 24 Monate für je 4/6/5/4 Datenlücken. Bei den LHM-Patienten wurde dies bei je 3/7/7/5 Datenlücken durchgeführt (siehe auch Abbildung 29 in Kapitel 4.3.).

Die Datenanalyse dieser Dissertation ist auf Basis aller vorhandenen Patientendaten gemacht worden, die oben genannte Imputationsmethode wurde hierfür nicht angewandt. Dadurch

unterscheiden sich die Patientenzahlen und Ergebnisse in geringem Maße von den veröffentlichten Zahlen von Werner et al. (2019).

### **3.3. Ethikvotum und Studienregistrierung**

Die Studie hat von der Ärztekammer Hamburg ein positives Ethikvotum erhalten (PV 4133 vom 13.9.2012), auch nach Überarbeitung des Studienprotokolls 2018 blieb das positive Beratungsergebnis der Ethikkommission bestehen. Beim Protocol Registration and Results System (PRS) des ClinicalTrials.gov ist diese Studie unter NCT 01601678 registriert. Alle anderen teilnehmenden Zentren haben für die Studienteilnahme auch ein Ethikvotum eingeholt.

### **3.4. Patientensicherheit und Datenschutz**

Die Patienten wurden über die Studie, das Studienmodell, die Therapieoptionen und den Umgang mit ihren Daten informiert. Auch über die Rechte, die Studienteilnahme zu jedem Zeitpunkt zu beenden, und eine Löschung der personenbezogenen Daten verlangen zu können, ohne dass Ihnen Nachteile entstehen, wurde informiert. Die ausführliche Aufklärung der Patienten wurde schriftlich durchgeführt und dokumentiert, der Aufklärungsbogen wurde von Arzt und Patient, im Sinne des Written Informed Consent, unterschrieben. Den Patienten wurde ausreichend Bedenkzeit eingeräumt, zudem wurde die Studienaufklärung in Kopie ausgehändigt. Die Studie hat die Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 2004 und die Richtlinien für Good Clinical Practice (GCP) eingehalten.

Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert gespeichert. Persönliche Daten sowie Kontaktdaten wurden getrennt von den Untersuchungsergebnissen im klinischen Bereich der jeweiligen Zentren sicher verwahrt. Die Studienergebnisse wurden im Studienbüro gespeichert und bearbeitet. Die Daten werden auch nach Beendigung der Studie noch 10 Jahre gespeichert. Lehnt ein Patient die weitere Teilnahme ab, erfolgt seitens der Kliniken auch keine weitere Kontaktaufnahme, außerdem werden auf Wunsch des Patienten seine Daten und Untersuchungsergebnisse unverzüglich aus den Studiendatenbanken gelöscht.

### **3.5. Patientenrecruitment, Ein- und Ausschlusskriterien**

Aus allen teilnehmenden Zentren konnten Patienten für die Studie rekrutiert werden, die im Zeitraum von Ende 2012 bis zum Erreichen der notwendigen Fallzahl dort vorstellig wurden. Die Patienten mussten volljährig und einwilligungsfähig sein sowie alle Einschlusskriterien erfüllen. Ausschlusskriterien durften nicht vorliegen.

#### **3.5.1. Einschlusskriterien**

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten eine symptomatische Achalasie mit einem Eckardt-Score  $> 3$  haben und die medizinische Indikation zur Therapie (bislang LHM oder pneumatische Ballondilatation) musste bestehen. In einer präinterventionellen Manometrie, einer ÖGD und einem TBE mussten Befunde zu erheben sein, die mit einer Achalasie Typ I-III vereinbar sind. Die schriftliche Einwilligung des Patienten musste vorliegen.

#### **3.5.2. Ausschlusskriterien**

Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit folgenden Charakteristika:

- Voroperationen an Ösophagus oder Magen
- Schwere Candida-Ösophagitis
- Eosinophile Ösophagitis
- Aktive Refluxösophagitis
- Histologisch gesicherte Barrett-Metaplasie
- Ösophagusvarizen
- Strikturen des Ösophagus
- Malignen oder prä malignen ösophagealen Läsionen
- Hiatushernie  $\geq 1$  cm
- Erhebliche Dilatation des Ösophagus ( $\geq 7$ cm luminaler Durchmesser, sigmoidale Form)
- Bekannte Koagulopathie
- Leberzirrhose
- Fortgeschrittenes Tumorleiden mit Lebenserwartung  $\leq 2$  Jahre
- Schwangerschaft

### **3.6. Abbruchkriterien**

Schwere Komplikationen, wie Blutungen oder Perforation, die eine chirurgische Intervention nach sich ziehen, führten zu einem Ausschluss des Patienten aus der Per-Protokoll-Analyse und der Studie. Sofern die Myotomie endoskopisch nicht suffizient machbar war und eine Konversion zur laparoskopischen Myotomie nötig war, wurde der Patient ebenfalls ausgeschlossen. Die Studie hätte abgebrochen werden müssen, sofern in der POEM-Gruppe eine therapieassoziierte Mortalität beziehungsweise schwere Komplikationen, die eine chirurgische Intervention erfordern, in 2 von mindestens 10 Fällen aufgetreten wären.

### **3.7. Therapieversagen**

Ein Therapieversagen wurde definiert als ein Eckardt-Score  $> 3$  mit fortbestehenden Beschwerden in den ersten 3-6 Monaten nach der Prozedur. Bei einigen Patienten wurde festgestellt, dass initial fortbestehende Symptome sich noch im Laufe der Zeit besserten, sodass der Beobachtungszeitraum zur Feststellung eines Therapieversagens um bis zu 6 Monate verlängert wurde.

Ein Rezidiv wurde definiert als das Wiederauftreten von Symptomen (Eckardt-Score  $> 3$ ) nach initialem Ansprechen mit beschwerdefreiem Intervall. Diese Symptome sollten über mehrere Monate bestehen, da sie durchaus vorübergehend sein konnten.

Bei einem Therapieversagen wurde zunächst eine pneumatische Dilatation (PD) bis 35 mm angeboten, der Patient verblieb im Follow-up, weitere Therapie-Entscheidungen wurden individuell getroffen.

Refluxsymptome, auch mit assoziierter Dysphagie, die mit PPI therapiert wurden, wertete man nicht als Rezidiv, sondern dokumentierte sie separat über ein Adverse-Event-Formular.

### **3.8. Studien-Ablauf**

#### **3.8.1. Patienten-Randomisierung**

Die 1:1-Randomisierung erfolgte über eine vom Statistiker erstellte Randomisierungsliste, welche an eine unabhängige Person übergeben wurde. Nach Übermittlung der Patienteninitialien, Geburtsdatum und Geschlecht wurde dem jeweiligen Zentrum das

Randomisierungsergebnis, welches dem verschlossenen Randomisierungsumschlag entnommen wurde, mitgeteilt und dem Patienten der entsprechende Code zugewiesen.

### **3.8.2. Datenerhebung / Protokoll des Follow-ups**

Die Follow-up-Daten wurden mittels Fragebögen (engl.: Case Report Form, CRF) als Selbstauskünfte erhoben. Nach schriftlicher Einladung erfolgte die entsprechende apparative Diagnostik zu den vorgesehenen Zeitpunkten (siehe auch Tabelle 3) in den jeweiligen Zentren.

### **3.8.3. Die Generierung der Baseline-Daten**

Nach eingehender Anamnese und ausführlicher klinischer Untersuchung aller teilnehmenden Patienten gehörten zum präinterventionellen Management noch diverse Untersuchungen zur Generierung der Baseline-Daten. Hierzu gehörten eine ÖGD, eine Manometrie, ein Röntgen-Breischluck nicht älter als 6 Monate, sowie die Dokumentation der aktuellen Werte des Eckardt-Scores, des GIQLI-Scores, des GERD-Scores mit Abfrage und Dokumentation einer eventuellen PPI- oder Antazida-Einnahme, sowie die Erhebung des aktuellen Körpergewichts.

#### **3.8.3.1. Der Eckardt-Symptom-Score (ESS)**

Um die 4 Hauptsymptome der Achalasie quantifizieren und auch mit den postinterventionellen Ergebnissen vergleichen zu können, hat sich der Eckardt-Symptom-Score (ESS) etabliert. Der von Prof. Dr. med. Volker F. Eckardt aus Wiesbaden entwickelte Symptom-Score ist eine valide und gute Möglichkeit zur Quantifizierung der Symptome. Er ist für Patienten auch im Rahmen der Nachsorge mittels Fragebögen einfach und verständlich zu erheben, auch wenn die Kürze des Scores gegebenenfalls durch Interpretationsspielräume zu einer gewissen Unschärfe führt (Eckardt et al. 1992, Taft et al. 2018).

Bei einem Eckardt-Symptom-Score  $> 3$  besteht die Indikation zur Therapie. Ein postinterventioneller Wert  $> 3$  wird als Therapieversagen gewertet (Werner et al. 2019). Auch in den aktuellen Leitlinien der American Society for Gastrointestinal Endoscopy

(ASGE) wird empfohlen, den sogenannten Eckardt-Score zur Diagnosestellung und zur Beurteilung des Therapieerfolges zu verwenden (Khashab et al. 2020).

Der ESS wurde in dieser Studie als zentraler Parameter für den Therapieerfolg präinterventionell und zu allen Zeitpunkten des Follow-ups erhoben (siehe auch Tabelle 3).

Wert	Dysphagie	Regurgitation	Retrosternale Schmerzen	Gewichtsverlust
0	nie	nie	nie	0 kg
1	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	0–5 kg
2	täglich	täglich	täglich	5–10 kg
3	bei jeder Mahlzeit	bei jeder Mahlzeit	bei jeder Mahlzeit	>10 kg

Abbildung 25: Eckardt-Symptom-Score. Der niedrigste Wert bei Beschwerdefreiheit ist 0, der Maximalwert ist 12 Punkte. Für jedes Symptom können, je nach Häufigkeit der Ausprägung (nie, gelegentlich, täglich oder bei jeder Mahlzeit) 0 bis 3 Punkte vergeben werden, die dann addiert werden (Quelle CRF der Studie; nach Eckardt et al. 1992)).

### 3.8.3.2. Der Reflux-Score / DeMeester-Score

Der Fragebogen zur Erhebung des Refluxscores, auch klinischer DeMeester-Score genannt, erfasste die Symptome Sodbrennen und Rückfluss von saurem Mageninhalt in Speiseröhre/Mund oder Aspiration in die Lunge. Außerdem wurde nach aktueller Einnahme von Protonenpumpenhemmern und Antazida gefragt.

Symptom	Score	
Sodbrennen	0 nein	= kein Sodbrennen
	1 minimal	= gelegentliche Episoden
	2 mittelgradig	= Arzt deswegen aufgesucht
	3 schwer	= behindert Aktivitäten dauerhaft
Saurer Rückfluss (Aufstoßen von saurem Mageninhalt z. T. bis in den Mund)	0 nein	= kein Rückfluss
	1 minimal	= gelegentlich beim Hinlegen
	2 mittelgradig	= jedes Mal beim Hinlegen oder bei
	3 schwer	= mit Rückfluss in die Lunge (Aspiration)

Abbildung 26: Klinischer DeMeester-Score/Refluxscore: Die Addition der Punkte für Sodbrennen und sauren Rückfluss ergibt den Wert des Scores, 0 bis 6 Punkte sind möglich (Quelle CRF der Studie (Werner et al. 2019)).

Wert	PPI / Antazida Einnahme
0	nie
1	gelegentlich
2	täglich

Abbildung 27: Abfrage der PPI- und Antazida-Einnahme (Quelle CRF der Studie (Werner et al. 2019)).

Die Abfrage von Refluxsymptomen und PPI- oder Antazida-Einnahme erfolgte, wie auch die Erfassung des ESS, vor der Intervention und an allen Terminen des Follow-ups (siehe auch Tabelle 3). Da als antazide Therapie fast ausschließlich PPI eingenommen wurden, wird nachfolgend vereinfachend von der PPI-Einnahme gesprochen.

### 3.8.3.3. Der GIQLI-Score

Der GIQLI-Score (Gastrointestinal Quality of Life-Index) nach Eypasch ist ein Instrument, welches mit Hilfe von 36 Fragen zu Befindlichkeitsaspekten bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes die Lebensqualität der Patienten dokumentier- und quantifizierbar macht. Dabei gibt es pro Frage fünf Antwortmöglichkeiten, meist in dem Sinne, dass der Patient zwischen der Angabe „gar nicht beeinträchtigt“ bis hin zu „sehr beeinträchtigt“ wählen kann. Die Fragen zielen unter anderem auf die Verdauungsfunktion, Schmerzen, Übelkeit und Sodbrennen ab, aber auch auf Schlafstörungen und die Fähigkeit normalen täglichen Aktivitäten nachgehen zu können. Auch der Verlust von Freude im Alltag, bestehende Erschöpfung und Stress werden abgefragt. Der niedrigste Wert bei maximal eingeschränkter Lebensqualität würde theoretisch 0 Punkte, der Maximalwert kann 144 Punkte betragen.

Ein aktueller GIQLI-Score wurde präinterventionell, sowie nach 3 Monaten und 2 und 5 Jahren erhoben (siehe auch Tabelle 3).

Der GIQLI-Fragebogen findet sich im Anhang.

### 3.8.3.4. Die 24-Stunden-pH-Metrie

Für diese direkte „Sauremessung“ bei Refluxpatienten (und zur Diagnostik des Refluxes nach Myotomie) wird eine nasal eingeführte Sonde in den unteren Abschnitt des Ösophagus gelegt. Die nur 15 mm dicke Sonde verbleibt für 24 Stunden und wird außen an der Nase

fixiert. Sie ist mit einem tragbaren Aufnahmegerät verbunden, misst den Rückfluss von saurem Mageninhalt in den Ösophagus und kann so den gastroösophagealen Reflux (GERD) quantitativ messen. Die Untersuchung kann ambulant erfolgen. Der Patient sollte möglichst einen normalen Alltag verleben, um ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten. Eine 24-Stunden pH-Metrie der Patienten erfolgte vor der Intervention sowie 3 Monate und 2 und 5 Jahre nach der Therapie (siehe auch Tabelle 3).

#### **3.8.3.5. Die High-Resolution-Manometrie (HRM)**

Eine HRM zur Messung der Ösophagusdrücke wurde zur Stellung der Therapieindikation und zur Generierung von Baseline-Daten vor der Intervention, sowie nach 3 Monaten und 2 und 5 Jahren durchgeführt (siehe auch Tabelle 3). Zur Durchführung der HRM siehe auch Kapitel 2.5.1.

#### **3.8.3.6. Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD)**

Eine ÖGD gehörte zur Baseline-Diagnostik und wurde unter anderem auch zur Detektion von Refluxläsionen 3 Monate sowie 2 und 5 Jahre nach der Therapie im Follow-up wiederholt. Einzelheiten zur ÖGD siehe auch Kapitel 2.5.2.

### **3.9. Vorgehen bei POEM**

Für die Patienten, die zur POEM-Gruppe randomisiert wurden, war folgender Ablauf vorgesehen:

Einen Tag vor der POEM wurde eine ÖGD zur Entfernung eventueller Nahrungsreste aus dem Ösophagus durchgeführt. Es erfolgte ggf. eine Lavage und Beurteilung einer eventuell bestehenden Soor-Ösophagitis, die ein Ausschlusskriterium darstellte.

Neben der Bestimmung der Baseline-Blutwerte (Blutbild, Kreatinin, Elektrolyte, Blutgerinnung, CRP (C-reaktives Protein)) erfolgte die hochdosierte intravenöse PPI-Therapie mit z. B. 80 mg Pantoprazol. Bis zum Vorabend durfte flüssige Kost zu sich genommen werden, ab 18:00 Uhr mussten die Patienten nüchtern bleiben.

Alle teilnehmenden Zentren wurden im Vorfeld von Prof. Inoue, Prof. Rösch oder Dr. von Renteln trainiert. Der Eingriff durfte ausschließlich von erfahrenen Endoskopikern

(> 1000 ERCPs und / oder 50 EMR/ESD) durchgeführt werden. Diese haben entweder am Tiermodell oder in vivo trainiert und wurden während der ersten 3-4 Prozeduren von einem Tutor betreut. Anschließend wurden 8-10 Prozeduren eigenständig durchgeführt, bevor Patienten in die randomisierte Studie eingeschlossen wurden.

Am Tag der POEM bekamen die Patienten vor Beginn der Anästhesie erneut 80 mg Pantoprazol intravenös (i. v.), Ceftriaxon 2 g i. v. und Metronidazol 400 mg i. v. als antibiotische Therapie. Während der Prozedur wurden lokal 80 mg Gentamicin appliziert, und der Patient blieb anschließend für 24 Stunden nüchtern.

Die Durchführung der POEM wird in Kapitel 2.6.5.1. detailliert beschrieben.

### **3.9.1. Verwendete Instrumente (POEM)**

Erbe Vio 300D mit folgenden Einstellungen:

- Endocut Q, Spray Coagulation 40-50W Effekt 2 (Dissektion und Myotomie)
- Endocut I, Soft Coagulation 80W, Effekt 5 (Blutstillung mit Koagulationszange)
- CO<sub>2</sub>-Pumpe mit Verwendung eines low-flow-Schlauches (geringere CO<sub>2</sub>-Insufflation)
- Spülpumpe mit steriler Flüssigkeit zur Spülung über den Washer-Kanal des Endoskopes
- GIF H180J oder GIF H190
- Endoskopische Einweginstrumente:
  - ESD-Messer (z. B. Triangle-Tip-Knife)
  - Koagulationszange (z. B. Coaggrasper oder Hot-Biopsy-Zange)
  - Injektionsnadel oder Sprühkatheter zur Injektion im Tunnel
  - Clips und Clipapplikator
  - Durchsichtige Abstandskappe (z. B. MH-588)

Am 1. postinterventionellen Tag erfolgte eine Durchleuchtung im Sinne eines Röntgen-Breischluck. Der Patient durfte anschließend die nächsten 24 Stunden flüssige Kost zu sich nehmen.

Es erfolgten Laborkontrollen inklusive CRP-Bestimmung und eine wiederholte intravenöse Gabe von Pantoprazol und Ceftriaxon/Metronidazol.

Am 2. postinterventionellen Tag erfolgte eine Kontroll-ÖGD. Von da an durfte bei unauffälligem bzw. unproblematischem Befund, weiche Kost verzehrt werden. Weiterhin

erfolgte die intravenöse Gabe von PPI und Antibiose (s.o.). Bei beschwerdefreiem Patienten konnte nun die Entlassung erfolgen.

Nach Entlassung sollten noch weitere 2 Wochen weiche Kost und zwei Mal täglich PPI in einfacher Standarddosis eingenommen werden, danach nur noch nach Bedarf.

Die weiteren Nachuntersuchungen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 3:** Follow-up-Protokoll der Studie, eigene Darstellung nach Werner et al. (2019).

Intervall	Klin. Parameter	ÖGD	Manometrie (HRM)	24h-pH-Metrie
Baseline	✓	✓	✓	✓
3 Monate	✓	✓	✓	✓
6 Monate	✓	-	-	-
12 Monate	✓	-	-	-
2 Jahre	✓	✓	✓	✓
3 Jahre	✓	-	-	-
5 Jahre	✓	✓	✓	✓

*Zu den klinischen Parametern gehörte zu jedem Termin des Follow-up-Protokolls: Der ESS, der Reflux-Fragebogen sowie die Abfrage der PPI-Einnahme. Der GIQLI-Score wurde präinterventionell, nach 3 Monaten und 2 und 5 Jahren erfasst.*

### 3.10. Vorgehen bei LHM mit Dor-Funduplicatio

Im Rahmen der Studie wurden die operativen Eingriffe von erfahrenen Chirurgen (mindestens 30 Eingriffe am ösophagogastralen Übergang mit mindestens 5 Myotomien) durchgeführt. Sollte der Operateur vor Ort nicht über eine ausreichende Erfahrung verfügen, musste während der gesamten Prozedur ein entsprechend erfahrener Operateur anwesend

sein. Die Prozedur sollte auf Video aufgezeichnet werden, um eine nachträgliche Evaluation zu ermöglichen.

Die Patienten, die zur LHM-Gruppe randomisiert wurden, erhielten vor der OP eine nasogastrale Sonde, um Speisereste aus dem Ösophagus auszuleiten. Es erfolgte eine Rapid-Sequence-Induction (RSI-Einleitung), um eine Aspiration zu vermeiden. Das genaue operative Vorgehen ist in Kapitel 2.6.4.2.1. beschrieben. Für den Fall, dass eine Konversion zur offenen OP-Technik erforderlich wurde, verblieb der Patient in der Studie. Die nasogastrale Sonde wurde für 24 Stunden nach der OP belassen, anschließend durften die Patienten essen und konnten entlassen werden. Eine routinemäßige medikamentöse Therapie war nicht vorgesehen.

Die Patienten der LHM-Gruppe durchliefen das gleiche Follow-up-Protokoll wie die POEM-Patienten (siehe Tabelle 3).

#### **4. Ergebnisse**

Teile der hier verwandten Daten für den initialen Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren wurden bereits 2019 von Werner et al. im New England Journal of Medicine veröffentlicht. In dieser Arbeit wurden nun die langfristigen Ergebnisse dieser Kohorten nach 3 und 5 Jahren untersucht. Neben dem klinischen Erfolg wurden die Langzeitergebnisse auch hinsichtlich der objektiven und klinischen Evaluierung des gastroösophagealen Refluxes, der ösophagealen Funktion und der Lebensqualität der Patienten analysiert.

Im Rahmen der randomisierten Studie wurden von Dezember 2012 bis Oktober 2015 insgesamt 241 Patienten eingeschlossen und randomisiert. Von diesen 241 Patienten wurden 20 aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen (siehe auch Abbildung 24). Die verbliebenen 221 Patienten erhielten ihre per Randomisierung zugewiesene Therapie: Bei 112 Patienten wurde eine POEM durchgeführt, 109 Patienten wurden mit einer laparoskopischen Heller-Myotomie behandelt.

#### **4.1. Demografische Ergebnisse und Baseline-Daten**

Die POEM-Patienten waren im Mittel  $48,6 \pm 14,9$  Jahre alt, 60,7 % von ihnen waren männlich. Der BMI war mit einem Wert von  $24,8 \pm 4,6$  im oberen Bereich des Normalgewichts. Die Messwerte zur ösophagealen Funktion waren mit einem IRP von  $26,8 \pm 11,4$  mmHg deutlich im pathologischen Bereich.

Eine Achalasie Typ II war mit 75,9 % am häufigsten vertreten, eine Achalasie Typ I hatten 13,4 % und eine Achalasie Typ III 10,7 % der Patienten. Therapienaiv waren 65,2 % der Patienten, 24,1 % waren mit einer oder mehreren Ballondilatationen vortherapiert und 6,2 % hatten vor dieser Studie eine endoskopische Botox<sup>®</sup>-Injektion. Bei 4,5 % der Patienten war zuvor sowohl eine Ballondilatation, als auch eine Botox<sup>®</sup>-Injektion durchgeführt worden.

Der mittlere Eckardt-Score vor der POEM war  $6,8 \pm 2,0$ , der GIQLI-Score war im Mittel  $89,2 \pm 23,1$  Punkte.

Die Patienten, die eine LHM erhielten, waren im Mittel  $48,6 \pm 14,6$  Jahre alt. Es waren zu 55 % männliche Patienten. Der mittlere BMI von  $24,5 \pm 4,5$  lag im oberen Bereich des Normalgewichts. Der bei der HRM gemessene IRP war vor der Operation im Mittel bei  $26,0 \pm 10,9$  mmHg und war mit dem Wert der POEM-Gruppe vergleichbar.

Die Achalasie Typ II war auch bei den LHM-Patienten mit 71,6 % am häufigsten vertreten, 19,3 % der Patienten hatten eine Achalasie Typ I und 8,3 % der Patienten eine Achalasie Typ II. Bei einem Patienten war der Achalasiestyp nicht klassifiziert (0,9 %).

Von den LHM-Patienten waren 63,3 % nicht vortherapiert, bei 28,4 % war vor Teilnahme an der Studie eine oder mehrere Ballondilatationen durchgeführt worden. Bei 7,3 % der Patienten gab es vorangegangene Therapieversuche mit Botox<sup>®</sup>. Ein Patient (0,9 %) war mit Botox<sup>®</sup> und Ballondilatationen vortherapiert.

Der Eckardt-Symptom-Score lag bei den LHM-Patienten vor der Operation im Mittel bei  $6,7 \pm 2,0$ , der GIQLI-Score lag bei  $90,4 \pm 18,1$  Punkten.

**Table 4: Demografische und klinische Charakteristika der Patienten (Baseline-Daten).**

	<b>POEM-Patienten</b> (N=112)	<b>LHM-Patienten</b> (N=109)
Alter in Jahren	48,6 ± 14,9	48,6 ± 14,6
Männliche Patienten Anzahl (%)	68 (60,7 %)	60 (55 %)
BMI	24,8 ± 4,6	24,5 ± 4,5
Ösophageale Funktion (IRP in mmHg)	26,8 ± 11,4	26,0 ± 10,9
Achalasie-Subtyp Anzahl (%)		
Achalasie Typ I	15 (13,4 %)	21 (19,3 %)
Achalasie Typ II	85 (75,9 %)	78 (71,6 %)
Achalasie Typ III	12 (10,7 %)	9 (8,3 %)
Achalasietyp nicht klassifiziert	0 (0 %)	1 (0,9 %)
Vorthherapie Anzahl (%)		
Keine	73 (65,2 %)	69 (63,3 %)
Endosk. Ballondilatation	27 (24,1 %)	31 (28,4 %)
Endosk. Botox <sup>®</sup> -Injektion	7 (6,2 %)	8 (7,3 %)
Ballondilatation + Botox <sup>®</sup> -Injektion	5 (4,5 %)	1 (0,9 %)
Eckardt-Symptom-Score	6,8 ± 2,0	6,7 ± 2,0
GIQLI-Score	89,2 ± 23,1	90,4 ± 18,1

Eigene Darstellung nach Werner et al. (2019)

Plus-Minus-Werte entsprechen dem Mittelwert ±Standardabweichung.

$$\text{BMI} = \text{Body-Mass-Index: } \text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in m}^2}$$

Die ösophageale Funktion wurde über den mittels HRM bestimmten IRP objektiviert.

Eckardt-Symptom-Score (siehe auch Kapitel 3.8.3.1.); GIQLI-Score (siehe auch Kapitel 3.8.3.3.)

## 4.2. Adverse Events / Komplikationen

Auch wenn sich Komplikationen meist während oder kurz nach der Prozedur ereignen, also nicht Teil der Langzeitbeobachtung dieser Arbeit sind, war es hier doch wichtig, hinsichtlich des Studienziels, die Nicht-Unterlegenheit der POEM-Methode gegenüber der etablierten LHM zu zeigen, einmal kurz die Komplikationen zusammenzufassen, die sich in Rahmen dieser Studie ereigneten.

Ernste Komplikationen ereigneten sich bei 2,7 % der POEM-Patienten (3 von 112) und bei 7,3 % der LHM-Patienten (9 von 109) (Werner et al. 2019).

Insgesamt kam es bei den 221 Interventionen bei 11 Patienten (3 POEM- und 8 LHM-Patienten) zu schweren Komplikationen.

Von den 3 POEM-Patienten aspirierte ein Patient, bei einem Patienten kam es zu einer Insuffizienz am Clipverschluss und ein Patient erlitt einen Pneumothorax.

Bei einem Patienten wurde während der POEM zur LHM konvertiert, nachdem es nicht möglich war, einen submukösen Tunnel zu schaffen. Dieses wurde nicht als SAE (engl.: Severe Adverse Event = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) gewertet, sondern als Studienversager.

Bei den 8 LHM-Patienten traten insgesamt 9 schwere Komplikationen auf.

Ein Patient aspirierte, bei 3 Patienten kam es zur Perforation. Bei einem Patienten fiel dies intraoperativ auf und konnte verschlossen werden. Nach antibiotischer Therapie einer postoperativen Infektion konnte der Patient am 8. postinterventionellen Tag entlassen werden. Die anderen zwei Patienten mit Perforation wurden 4 bzw. 5 Tage nach der LHM erneut laparoskopisch operiert, nachdem klinisch, laborchemisch und nach CT-Diagnostik der Verdacht auf Perforation bestand.

Zwei Patienten hatten einen Pneumothorax nach LHM, zwei Patienten litten verstärkt an epigastrischen und Flankenschmerzen und suchten nach regulärer Entlassung das Krankenhaus am 4. bzw. 7. postoperativen Tag erneut auf. Ein Patient wurde 5 Monate nach seiner LHM laparoskopisch operiert, nachdem ein Breischluck eine Herniation vermuten ließ. Der Verdacht bestätigte sich nicht, es wurde eine narbige Hiatusenge gelöst. Siehe auch folgende Abbildung 28.

<b>Table S13. Serious and Nonserious Adverse Events (AE) related to Treatment in the Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) and Laparoscopic Heller Myotomy (LHM) Groups.</b>		
	<b>POEM group</b>	<b>LHM group</b>
	n=112	n=109
<b>Serious AE# - n</b>		
Aspiration	1	1
Closure leakage	1	-
Mucosal perforation	-	3*
Pneumothorax	1	2
Prolonged pain	-	2**
Scarred hiatal stenosis	-	1***
<b>Overall (n)</b>	<b>3</b>	<b>9 (8 pts.)</b>
<b>Conversion to surgery</b>		
Mode	Step-up <sup>b</sup>	Re-intervention <sup>b</sup>
N	N=1	N=2
<b>Nonserious AE - n</b>		
Abdominal pain	1	-
Acute bronchitis	-	1
Bleeding	1	-
Closure dehiscence	1	-
Erosion at esophagogastric junction	1	1
Esophageal and gastric ulceration	1	-
Mucosal perforation	2	1
Mucosal tear	4	6
Prolonged pain	1	-
Skin hematoma	-	1
Submucosal hematoma	-	1
Urine retention	-	1
<b>Overall (n)</b>	<b>12</b>	<b>12</b>
<b>Free air - n</b>		
Collar/ thoracic emphysema	39	-
Capnoperitoneum	40	-
# Definition of SAE: A complication of the procedure requiring relevant additional interventional measures or re-interventions during or after the procedures, requiring or prolonging inpatient hospitalization, admission to intensive care unit or death		

\* Two of these cases had repeated laparoscopic surgery due to suspected perforation and leakages 4 and 5 days after the initial LHM; based on clinical symptoms, lab tests and CT; perforation were sutured. One case had mucosal perforation, sutured during LHM, that led to an antibiotic therapy following infection and prolonged hospital stay (discharge at post-op day 8).

\*\* The two cases were regularly discharged but hospital readmission was necessary on post-op day 4 and post-op day 7 for abdominal/flank pain and epigastric pain, respectively.

\*\*\* One case was operated laparoscopically 5 months after LHM since MRI/ barium swallow test suggested herniation; however no hernia was found but a scarred hiatal stenosis, which was fixed.

<sup>b</sup>There was one conversion to surgery in the POEM group, which was not due to a SAE, but due to failure to establish a submucosal channel. The procedure was terminated, and the endoscopist decided to continue with LHM during the same session. This case was therefore categorized as a failure, not as an AE. In the LHM group, there were two surgical re-interventions (see above)

Abbildung 28: Table S13 aus Supplementary Appendix zu Werner et al. (2019). Darstellung der Komplikationen (Serious AE; Nonserious AE) der beiden Patientengruppen.

### **4.3. Klinischer Erfolg**

Der klinische Erfolg als primärer Endpunkt der Studie wurde am Wert des Eckardt-Symptom-Scores (ESS) gemessen. Ein Wert  $\leq 3$  wurde als Therapieerfolg gewertet. Gemäß der Einschlusskriterien hatten alle Patienten vor der Therapie einen ESS  $> 3$  (Werner et al. 2019).

Nach 24 Monaten galten noch 83,0 % der POEM und 81,7 % der LHM-Patienten als erfolgreich therapiert. Der Unterschied von 1,3 Prozentpunkten zugunsten der POEM hat bei einem Konfidenzintervall von 95 % mit einem p-Wert von 0,007 statistisch signifikant die Nicht-Unterlegenheit der POEM gegenüber der LHM gezeigt. Hierfür war eine Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12,5 % bei einem Therapieerfolg von 90 % bei der LHM angenommen worden.

Die veröffentlichten Ergebnisse der ersten 24 Monate sind der folgenden Abbildung 29 zu entnehmen.

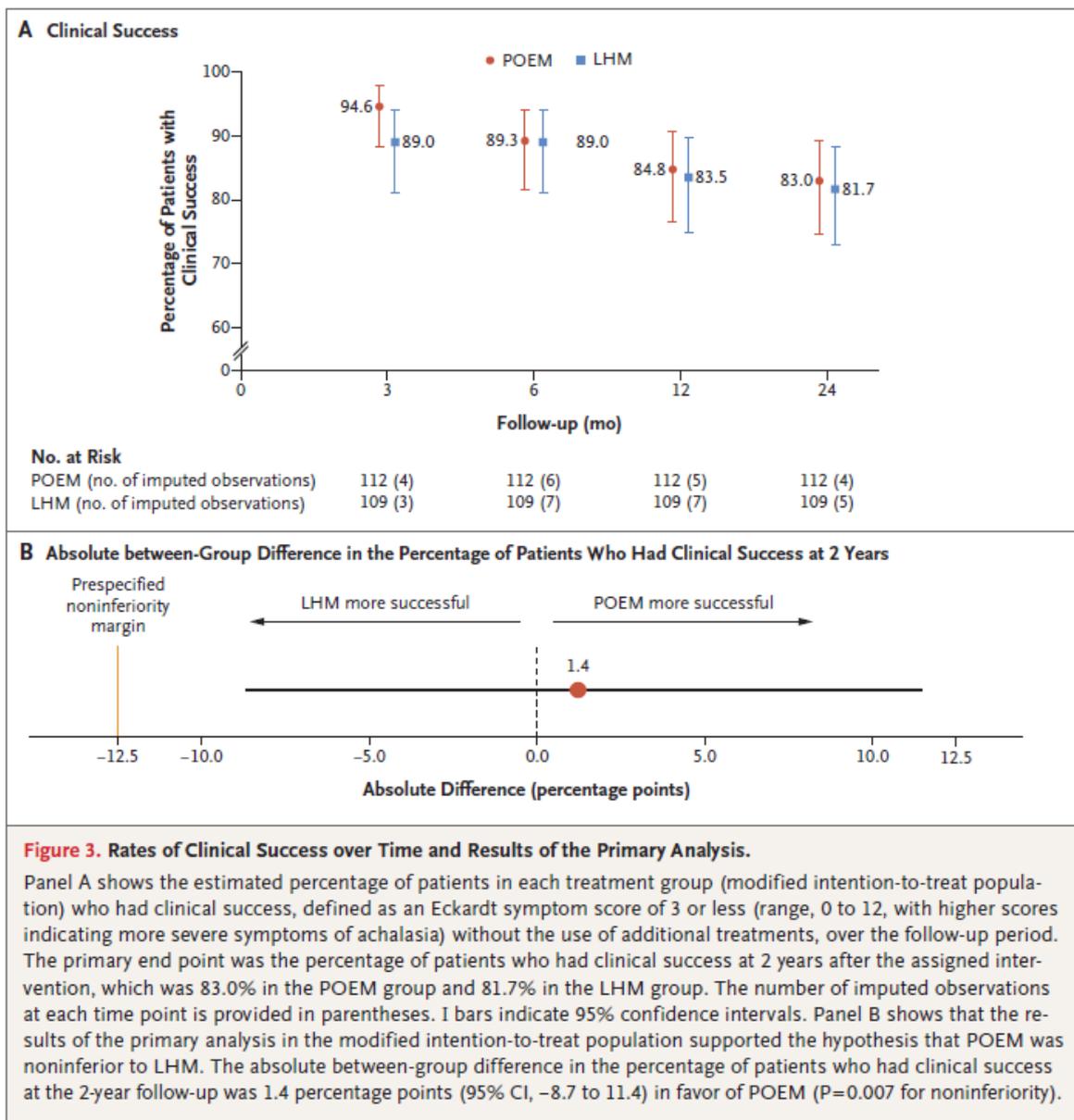


Abbildung 29: Figure 3 aus Werner et al. (2019). Darstellung des klinischen Erfolges beider Behandlungsgruppen nach 3, 6, 12 und 24 Monaten sowie Angabe der Anzahl der Follow-up-Datensätze und der über die Imputationsmethode kalkulierten Datensätze.

Unsere Nachuntersuchungen zeigten folgende Ergebnisse: Nach 3 Jahren gab es von insgesamt 179 Patienten aus der modifizierten Intention-to-treat-Gruppe Follow-up-Daten bezüglich des klinischen Erfolges, dies waren 92 POEM und 87 LHM-Patienten. Nach 5 Jahren gibt es von 173 Patienten (89 POEM- und 84 LHM-Patienten) Follow-up-Daten.

In den Berechnungen der 3- und 5-Jahresergebnisse wurde nur mit den tatsächlich vorhandenen Daten gearbeitet. Es wurden keine Imputationen für fehlende Follow-up-Daten

unternommen, deshalb kommt es in geringem Maße zu Abweichungen bei den Patientenzahlen, sowie in den Ergebnissen gegenüber den veröffentlichten Daten.

Nach 3 Jahren hatten die POEM-Patienten im Mittel einen ESS von 1,8 mit einer Standardabweichung von  $\pm 1,4$ . Von den 92 Patienten hatten 79 einen  $ESS \leq 3$ , und erfüllten damit das Kriterium des klinischen Erfolges. Die Erfolgsrate nach 3 Jahren beträgt 85,9 %.

Die Patienten, die eine LHM erhalten hatten, gaben nach 3 Jahren im Mittel einen ESS von  $2 \pm 1,5$  an. Erfolgreich therapiert waren 74 der 87 Patienten, dies entspricht 85,1 %.

Der Unterschied der Erfolgsraten zwischen den POEM und LHM-Patienten nach 3 Jahren ist mit einem p-Wert von 0,87 nicht signifikant.

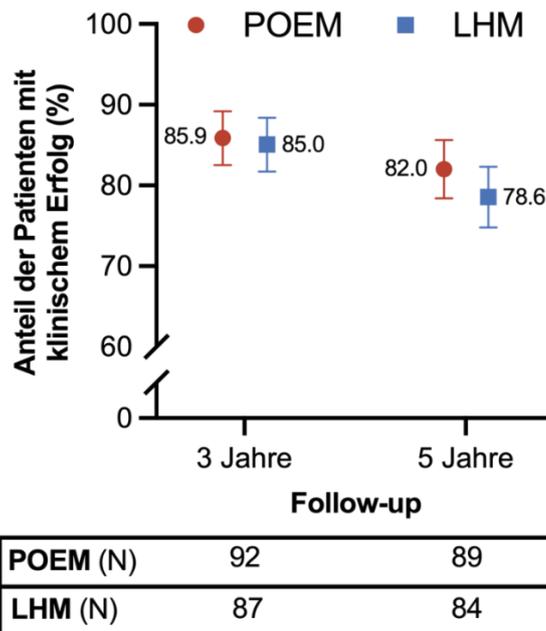
Nach 5 Jahren war der erhobene ESS bei den POEM-Patienten im Mittel  $2,1 \pm 1,5$ . Einen Therapieerfolg verzeichneten 73 der 89 Patienten, dies entspricht 82 %.

Die LHM-Patienten hatten im Mittel einen Eckardt-Score von  $2,4 \pm 1,7$ ; von 84 Patienten waren 66 klinisch erfolgreich therapiert, dies sind 78,6 %.

Der Unterschied zwischen den Erfolgsraten der 5-Jahresergebnisse ist mit einem p-Wert von 0,56 nicht signifikant.

**Tabelle 5: Eckardt-Symptom-Scores und Erfolgsraten 3 und 5 Jahre nach POEM und LHM.**

	3 Jahre				5 Jahre			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>Mittelwert ESS <math>\pm</math> SD</b>	179 (92/87)	$1,8 \pm 1,4$	$2 \pm 1,5$	0,49	173 (89/84)	$2,1 \pm 1,5$	$2,4 \pm 1,7$	0,19
<b>Klin. Erfolg (ESS <math>\leq</math> 3) (%)</b>	179 (92/87)	79 (85,9 %)	74 (85 %)	0,87	173 (89/84)	73 (82 %)	66 (78,6 %)	0,56



<b>POEM (N)</b>	92	89
<b>LHM (N)</b>	87	84

Abbildung 30: Graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten mit klinischem Erfolg ( $ESS \leq 3$ ) nach 3 und 5 Jahren mit Standardabweichung und Angabe der Anzahl vorhandener Datensätze.

Es erfolgte für diese Arbeit die Berechnung des klinischen Erfolgs über den gesamten Beobachtungszeitraum anhand der tatsächlich vorhandenen Daten, ohne eine Imputationsmethode (wie für die 6/12/24-Monatsresultate in der initialen Arbeit (Werner et al. 2019)) einzusetzen. Diese Berechnung ist der unten gezeigten Tabelle zu entnehmen.

Es zeigte sich für die POEM eine anfängliche Erfolgsrate von im Mittel 95,3 % nach 3 Monaten, die im Verlauf auf 89,6 % (6 Monate), 86 % (12 Monate), 85 % (24 Monate) abfiel. Die oben gezeigten Ergebnisse für 3 und 5 Jahre zeigen nach einem geringen Anstieg bei 3 Jahren insgesamt aber einen weiteren leichten Abfall der Erfolgsrate bis auf 82 % nach 5 Jahren.

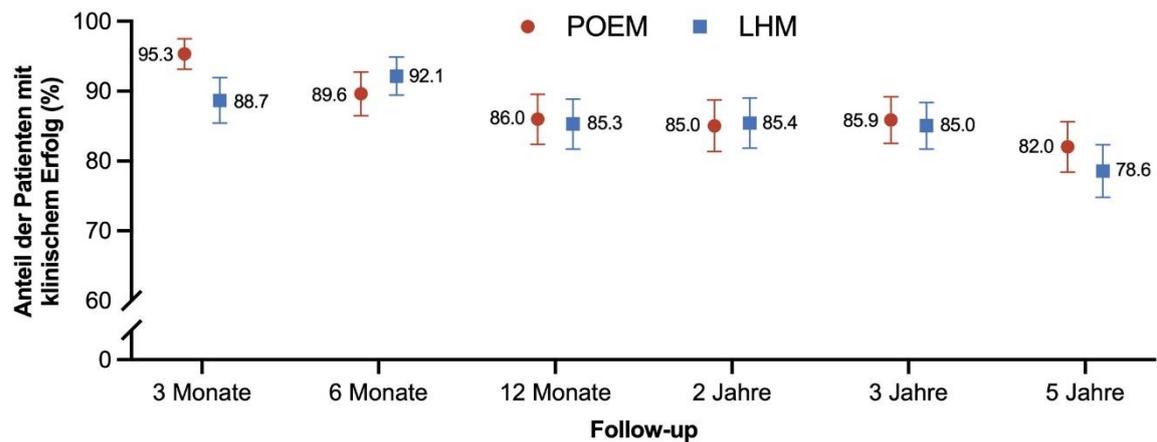
Die Erfolgsrate der LHM lag nach 3 Monaten im Mittel bei 88,7 %, nach 6 Monaten bei 92,1 %, nach 12 Monaten bei 85,3 % und nach 2 Jahren bei 85,4 %. Die Erfolgsrate fiel, wie oben gezeigt, im Verlauf weiter auf 78,6 % nach 5 Jahren ab.

**Tabelle 6:** Mittlere Werte des Eckard-Symptom-Scores von 3 Monaten bis 5 Jahren und Erfolgsraten der Interventionen POEM und LHM (Berechnung anhand der tatsächlich vorhandenen Daten ohne Verwendung einer Imputationsmethode).

	3 Monate				6 Monate			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>Mittelwert ± SD</b>	213 (107/106)	1 ± 1,2	1,5 ± 1,7	<b>0,02</b>	208 (106/102)	1,3 ± 1,7	1,4 ± 1,3	0,16
<b>Klin. Erfolg (ESS ≤ 3) (%)</b>	213 (107/106)	102 (95,3 %)	94 (88,7 %)	0,07	208 (106/102)	95 (89,6 %)	94 (92,1 %)	0,52

	12 Monate				2 Jahre			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>Mittelwert ESS ± SD</b>	209 (107/102)	1,6 ± 1,6	1,8 ± 1,6	0,27	210 (107/103)	2 ± 1,9	1,7 ± 1,4	0,25
<b>Klin. Erfolg (ESS ≤ 3) (%)</b>	209 (107/102)	92 (86 %)	87 (85,3 %)	0,88	210 (107/103)	91 (85 %)	88 (85,4 %)	0,93

	3 Jahre				5 Jahre			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>Mittelwert ESS ± SD</b>	179 (92/87)	1,8 ± 1,4	2 ± 1,5	0,49	173 (89/84)	2,1 ± 1,5	2,4 ± 1,7	0,19
<b>Klin. Erfolg (ESS ≤ 3) (%)</b>	179 (92/87)	79 (85,9 %)	74 (85 %)	0,87	173 (89/84)	73 (82 %)	66 (78,6 %)	0,56



POEM (N)	107	106	107	107	92	89
LHM (N)	106	102	102	103	87	84

Abbildung 31: Graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten mit klinischem Erfolg ( $ESS \leq 3$ ) der POEM- und der LHM-Patienten mit Standardabweichung, berechnet anhand der tatsächlich vorhandenen Daten ohne Verwendung einer Imputationsmethode mit Angabe der Anzahl vorhandener Datensätze.

#### 4.4. Reflux / Refluxösophagitis

Übersicht über die initialen Ergebnisse bis 2 Jahre (siehe auch Werner et al. 2019):

Klinische Daten: Die POEM-Patienten hatten im klinischen DeMeester-Score 3 Monate postinterventionell einen Mittelwert von 0,9 (KI: 0,6-1,1), die LHM-Patienten von 0,5 (KI: 0,3-0,7). Fünf der 108 POEM-Patienten hatten täglich Refluxsymptome, das entspricht 4,6 %. In der LHM-Gruppe litten 2 der 105 Patienten täglich unter Reflux, dies entspricht 1,9 %. Protonenpumpenhemmer wurden von 25 der 108 POEM-Patienten täglich eingenommen (23,1 %), in der LHM-Gruppe waren es 16 von 105 Patienten (15,2 %).

Nach 24 Monaten lag der Wert des klinischen DeMeester-Scores bei den POEM-Patienten im Mittel bei 1,2 (KI 0,9-1,5). Die LHM-Patienten hatten einen Mittelwert von 1,0 (KI 0,6-1,0). Unter den POEM-Patienten litten 6,5 % (7 von 107) an täglichen Refluxsymptomen, bei den LHM-Patienten waren es 1,9 % (2 von 103 Patienten). Eine tägliche PPI-Einnahme berichteten 38,7 % der POEM-Patienten (41 von 106) und 19,4 % der LHM-Patienten (20 von 103 Patienten).

Endoskopisch zeigte sich nach 3 Monaten bei 57 % (57 von 100 Patienten) der POEM-Patienten eine Refluxösophagitis LA-Klassifikation Grad A-D. Dabei hatten 51 der 57 Patienten eine leichtere Form (LA Grad A+B), 5 hatten eine schwere Ösophagitis LA Grad

C und ein Patient litt unter einer schwersten Refluxösophagitis Grad D. Die LHM-Patienten hatten zu 20 % eine Refluxösophagitis Grad A-D (19 von 96 Patienten). Dabei hatten 16 der 19 Patienten eine leichte Ösophagitis (Grad A+B), 2 Patienten eine schwere Ösophagitis Grad C und ein Patient eine Refluxösophagitis Grad D.

Nach 24 Monaten hatten insgesamt 38 von 87 POEM-Patienten und 23 von 78 LHM-Patienten (44 % vs. 29 %) eine Refluxösophagitis. 34 der 38 POEM-Patienten hatten eine leichte Ösophagitis (Grad A+B) und 4 Patienten eine Refluxösophagitis LA Grad C. Unter den LHM-Patienten hatten 18 der 23 Patienten eine leichte (Grad A+B), 2 Patienten eine Grad C und 3 Patienten eine schwerste Refluxösophagitis LA Grad D.

24-Stunden-pH-Metrie: Hier war nach 3 Monaten unter den POEM-Patienten der mittlere pH-Wert in 7,1 % der erfassten Zeit (KI: 5,4-8,9) kleiner als 4 (entspricht der mittleren Acid Exposure Time, AET). Bei 44 % der POEM-Patienten (41 von 93 Patienten) zeigte die pH-Metrie eine pathologische Säureexposition (pH < 4 in > 4,5 % der Zeit). Bei den LHM-Patienten lag dieser Wert bei 33 % (27 von 82 Patienten), und im Mittel war der pH-Wert für 6,7 % (KI: 4,1-9,3) der Zeit kleiner als 4 (mittlere AET: 6,7 %).

Nach 24 Monaten zeigte sich bei 30 % der POEM- und 30 % der LHM-Patienten (21 von 70 Patienten (POEM) und 17 von 56 Patienten (LHM)) eine pathologische Säureexposition in der 24-Stunden-pH-Metrie. Die mittlere Acid Exposure Time war 5,7 % (KI: 2,8-8,5) bei den POEM und 5,4 % (KI 2,2-8,5) bei den LHM-Patienten.

Table 2. Clinical and Objective Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease (a Secondary End Point) over Time.*				
Measure	3 Months		2 Years	
	POEM Group (N=112)	LHM Group (N=109)	POEM Group (N=112)	LHM Group (N=109)
Clinical scores				
Mean DeMeester clinical score (95% CI)	0.9 (0.6–1.1)	0.5 (0.3–0.7)	1.2 (0.9–1.5)	1.0 (0.6–1.0)
Daily reflux symptoms — no./total no. (%)	5/108 (4.6)	2/105 (1.9)	7/107 (6.5)	2/103 (1.9)
Occasional reflux symptoms — no./total no. (%)	42/108 (38.9)	29/105 (27.6)	49/107 (45.8)	45/103 (43.7)
Daily proton-pump inhibitor use — no./total no. (%)	25/108 (23.1)	16/105 (15.2)	41/106 (38.7)	20/103 (19.4)
Occasional proton-pump inhibitor use — no./total no. (%)	8/108 (7.4)	13/105 (12.4)	15/106 (14.2)	8/103 (7.8)
LA Classification grade of reflux esophagitis — no./total no. (%) <sup>†</sup>				
Overall, grades A to D	57/100 (57)	19/96 (20)	38/87 (44)	23/78 (29)
Grade A	32/100 (32)	13/96 (14)	18/87 (21)	13/78 (17)
Grade B	19/100 (19)	3/96 (3)	16/87 (18)	5/78 (6)
Grade C	5/100 (5)	2/96 (2)	4/87 (5)	2/78 (3)
Grade D	1/100 (1)	1/96 (1)	0/87	3/78 (4)
Esophageal acid exposure <sup>‡</sup>				
Mean acid exposure time (95% CI) — %	7.1 (5.4–8.9)	6.7 (4.1–9.3)	5.7 (2.8–8.5)	5.4 (2.2–8.5)
Acid exposure time >4.5% — no./total no. (%)	41/93 (44)	27/82 (33)	21/70 (30)	17/56 (30)

Abbildung 32: Aus Werner et al. (2019). Darstellung der Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten: Klinischer Reflux, ÖGD-Befund und 24-Std-pH-Metrie der ersten 24 Monate Follow-up.

Nach 3 und 5 Jahren lagen für die verschiedenen sekundären Endpunkte nicht einheitlich viele Datensätze vor. Die jeweilige Anzahl vorhandener Datensätze ist der Tabelle 7 zu entnehmen.

3-Jahres-Ergebnisse: Nach 3 Jahren gab es von 178 Patienten Daten zum DeMeester/Refluxfragebogen, von 177 Patienten Daten zur PPI-Einnahme. Nach 3 Jahren gab es kein endoskopisches oder pH-metrisches Assessment, sodass Daten zur Refluxösophagitis oder zur Säureexposition nicht vorliegen, ebenso wurde kein GIQLI-Score erhoben.

Bei den POEM-Patienten war der mittlere klinische DeMeester-Score bei  $1,2 \pm 1,3$ . Der Wert der LHM-Patienten lag mit  $0,9 \pm 1,1$  etwas darunter, ist allerdings mit einem p-Wert von 0,08 nicht signifikant niedriger.

Unter täglichem Reflux litten 11 % der POEM-Patienten und 10,3 % der LHM-Patienten.

Gelegentlichen Reflux gaben 50,5 % der POEM-Patienten und 37,9 % der LHM-Patienten an.

Eine tägliche PPI-Einnahme erfolgte bei den POEM-Patienten in 44,4 % und bei den LHM-Patienten in 24,1 %. Hier besteht ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,004. Gelegentlich nahmen 12,2 % der POEM- und 10,3 % der LHM-Patienten Protonenpumpenhemmer ein.

5-Jahres-Ergebnisse: Nach 5 Jahren gab es von 171 Patienten Daten zum DeMeester/Refluxfragebogen, von 172 Patienten Daten zur PPI-Einnahme, von 121 Patienten ein endoskopisches Assessment und von 81 Patienten pH-metrische Follow-up-Daten.

Die POEM-Patienten hatten nach 5 Jahren einen mittleren DeMeester-Score von  $1,3 \pm 1,3$ . Der Wert der LHM-Patienten lag mit  $1,1 \pm 1,2$  etwas darunter, ist allerdings mit einem p-Wert von 0,42 nicht signifikant niedriger.

Unter täglichem Reflux litten 16,9 % der POEM-Patienten und 9,8 % der LHM-Patienten. 46,1 % der POEM-Patienten gaben gelegentlichen Reflux an, bei den LHM-Patienten waren es 50 %.

Eine tägliche PPI-Einnahme erfolgte bei den POEM-Patienten in 40,9 % und bei den LHM-Patienten in 25 %. Hier besteht ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,02. Eine gelegentliche PPI-Einnahme gaben 12,5 % der POEM-Patienten und 13,1 % der LHM-Patienten an.

Eine ÖGD wurde nach 5 Jahren bei 63 der POEM- und 58 der LHM-Patienten durchgeführt. Die endoskopischen Untersuchungen zeigten bei 41,3 % der POEM- und 31 % der LHM-Patienten Refluxösophagitiden Grad A-D.

Leichte Formen (Grad A+B) lagen bei 36,5 % der POEM- und 27,5 % der LHM-Patienten vor. Schwerere Refluxösophagitiden vom LA Grad C lagen bei 4,8 % (POEM) bzw. 0 % (LHM) vor. Hinsichtlich einer schwersten Refluxösophagitis (LA Grad D) traten in der POEM-Gruppe keine Fälle auf, in der LHM-Gruppe zeigten 2 Patienten diesen Befund (3,4 %).

Eine 24-Stunden-pH-Metrie konnte nach 5 Jahren bei 45 POEM- und 36 LHM-Patienten durchgeführt werden. Die Ergebnisse zeigten bei 64,4 % der POEM-Patienten ein pathologisches Ergebnis (Säureexposition mit  $\text{pH} < 4$  über 4,5 % der Zeit). In der LHM-Gruppe waren es 30,6 %, hier besteht ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von

0,002. Die mittlere Säureexpositionszeit lag bei 10,2 % (POEM) bzw. 5,5 % (LHM), wobei sich hier kein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,06 zeigte.

**Tabelle 7: Klinische Ergebnisse und Befunde der Intention-to-treat-Population nach 3 und 5 Jahren (Berechnung ohne Verwendung einer Imputationsmethode).**

	3 Jahre				5 Jahre			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>Klinische Scores</b>								
Mittlerer klinischer DeMeester-Score ± SD	178 (91/87)	1,2 ± 1,3	0,9 ± 1,1	0,08	171 (89/82)	1,3 ± 1,3	1,1 ± 1,2	0,42
Tägliche Refluxsymptome (Anzahl (%))	178 (91/87)	10 (11 %)	9 (10,3 %)	0,88	171 (89/82)	15 (16,9 %)	8 (9,8 %)	0,17
Gelegentliche Refluxsymptome (Anzahl (%))	178 (91/87)	46 (50,5 %)	33 (37,9 %)	0,09	171 (89/82)	41 (46,1 %)	41 (50 %)	0,60
Tägliche PPI-Einnahme (Anzahl (%))	177 (90/87)	40 (44,4 %)	21 (24,1 %)	<b>0,004</b>	172 (88/84)	36 (40,9 %)	21 (25 %)	<b>0,02</b>
Gelegentliche PPI-Einnahme (Anzahl (%))	177 (90/87)	11 (12,2 %)	9 (10,3 %)	0,69	172 (88/84)	11 (12,5 %)	11 (13,1 %)	0,90
<b>LA Klassifikation Refluxösophagitis (Anzahl (%))</b>								
Gesamt (Grad A-D)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	121 (63/58)	26 (41,3 %)	18 (31 %)	0,24
Grad A	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	121 (63/58)	17 (27 %)	14 (24,1 %)	0,72
Grad B	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	121 (63/58)	6 (9,5 %)	2 (3,4 %)	0,27
Grad C	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	121 (63/58)	3 (4,8 %)	0 (0 %)	0,09
Grad D	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	121 (63/58)	0 (0 %)	2 (3,4 %)	0,22
<b>Ösophageale Säureexposition</b>								
Mittlere Säureexpos.-Zeit Mittelwert ± SD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	81 (45/36)	10,2 ± 11,1	5,5 ± 11,5	0,06
Säureexpos.-Zeit > 4.5 % (Anzahl (%))	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	81 (45/36)	29 (64,4 %)	11 (30,6 %)	<b>0,002</b>

#### 4.5. GIQLI-Score

Initiale Ergebnisse: Vor der Intervention hatten die POEM-Patienten einen mittleren GIQLI-Score von  $89,2 \pm 23,1$ , die LHM-Patienten hatten einen Wert von  $90,4 \pm 18,1$ . Drei Monate nach der Intervention hatte sich die gemessene Lebensqualität auf  $118,1 \pm 18,8$  (POEM) und  $119,3 \pm 17,3$  (LHM) verbessert.

Nach 2 Jahren lagen die Werte bei  $117,5 \pm 21$  (POEM) und  $115,2 \pm 18,9$  (LHM).

Zum Ende des Beobachtungszeitraumes nach 5 Jahren hatten die POEM-Patienten einen Mittelwert von  $113 \pm 23,5$  und die LHM-Patienten  $113,1 \pm 18,9$ . Zu keinem Zeitpunkt gab es signifikante Unterschiede zwischen den Werten der POEM- und LHM-Patienten.

*Table 8: Ergebnisse des Gastrointestinal Quality of Life-Index der Intention-to-treat-Population für den Beobachtungszeitraum von 3 Monaten bis 5 Jahren.*

	Baseline			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>GIQLI</b> Mittelwert $\pm$ SD	219 (112/107)	$89,2 \pm 23,1$	$90,4 \pm 18,1$	0,96
	3 Monate			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>GIQLI</b> Mittelwert $\pm$ SD	209 (107/104)	$118,1 \pm 18,8$	$119,3 \pm 17,3$	0,79
	2 Jahre			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>GIQLI</b> Mittelwert $\pm$ SD	199 (103/98)	$117,5 \pm 21$	$115,2 \pm 18,9$	0,26
	5 Jahre			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>GIQLI</b> Mittelwert $\pm$ SD	164 (87/77)	$113 \pm 23,5$	$113,1 \pm 18,9$	0,56

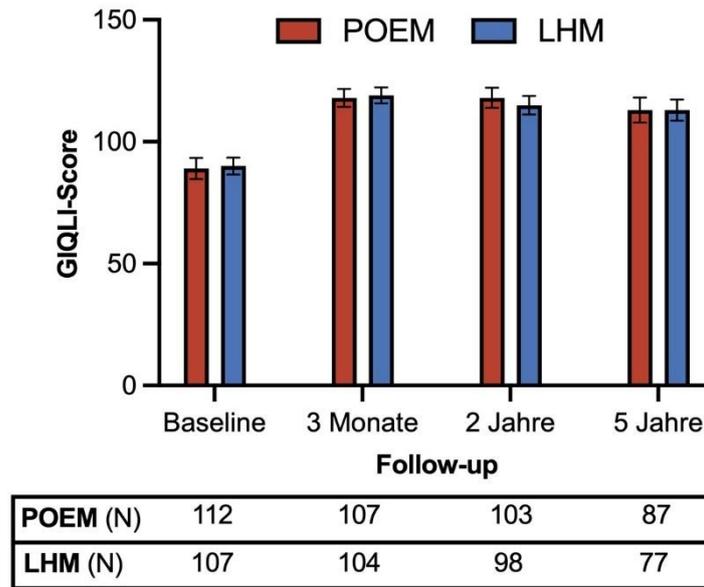


Abbildung 33: GIQLI-Score vor der Intervention, 3 Monate sowie 2 und 5 Jahre nach der Intervention mit Angabe der Anzahl vorhandener Datensätze.

#### 4.6. HRM-Befund - IRP

Präinterventionell war bei allen Patienten (POEM und LHM) der mittels HRM bestimmte IRP, als Parameter für die ösophageale Funktion, im pathologisch erhöhten Bereich. Die POEM-Patienten hatten im Mittel einen Wert von  $26,7 \pm 11,4$  mmHg, die LHM-Patienten  $26,0 \pm 11,0$  mmHg.

3 Monate nach den Interventionen war der IRP bei den POEM-Patienten auf  $11 \pm 4,8$  mmHg und bei den LHM-Patienten auf  $11,7 \pm 6,7$  mmHg gesunken. Nach 2 Jahren lagen die Mittelwerte bei  $11,3 \pm 6,7$  mmHg (POEM) und  $11,4 \pm 5,3$  mmHg (LHM) (siehe auch Supplementary Appendix zu Werner et al. 2019).

Auch 5 Jahre nach den Interventionen waren die gemessenen IRP-Werte beider Gruppen noch deutlich reduziert, mit  $10,8 \pm 5,5$  mmHg bei den POEM- und  $11,2 \pm 6,3$  mmHg bei den LHM-Patienten. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Die Anzahl der zur Verfügung stehenden Patientendaten zu den einzelnen Follow-up-Terminen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 9:** Gemessener IRP der Intention-to-treat-Population vor der Intervention, 3 Monate sowie 2 und 5 Jahre nach der Intervention.

	Baseline			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p-Wert
<b>IRP</b> Mittelwert ± SD	205 (104/101)	26,7 ± 11,4	26 ± 11	0,70

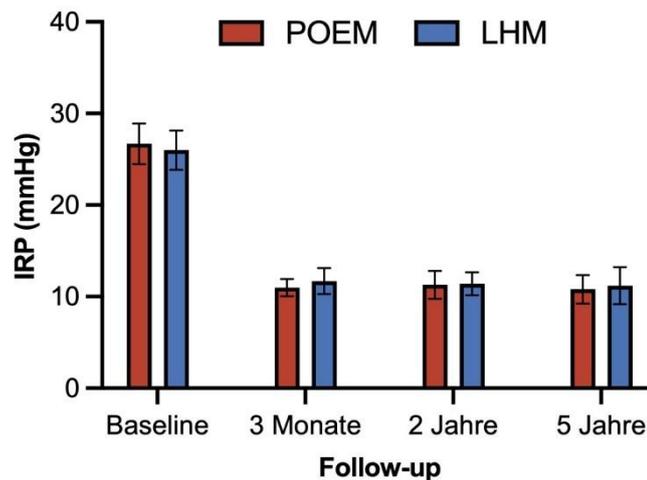
	3 Monate			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p-Wert
<b>IRP</b> Mittelwert ± SD	190 (101/89)	11 ± 4,8	11,7 ± 6,7	0,83

	2 Jahre			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p-Wert
<b>IRP</b> Mittelwert ± SD	147 (70/77)	11,3 ± 6,7	11,4 ± 5,3	0,54

	5 Jahre			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p-Wert
<b>IRP</b> Mittelwert ± SD	91 (51/40)	10,8 ± 5,5	11,2 ± 6,3	0,87



<b>POEM (N)</b>	104	101	77	51
<b>LHM (N)</b>	101	89	70	40

Abbildung 34: Gemessener IRP vor der Intervention, 3 Monate sowie 2 und 5 Jahre nach der Intervention mit Angabe der Anzahl vorhandener Datensätze.

#### 4.7. TBE-Befund - Ösophagusweite

Die Ösophagusweite, als Indikator für die fehlende Entleerung des Ösophagus, wurde vor der Intervention sowie nach 2 und 5 Jahren bestimmt. Die Anzahl der ausgewerteten Patientendaten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Präinterventionell hatten die POEM-Patienten eine mittlere Ösophagusweite von  $35,6 \pm 14,6$  mm, die LHM-Patienten  $37,3 \pm 15,7$  mm.

Nach 2 Jahren waren die Werte bei  $30,3 \pm 14,7$  mm (POEM) und  $30,1 \pm 12,1$  mm (LHM).

Zum Ende des Beobachtungszeitraumes der Studie war der Wert  $25 \pm 12,5$  mm (POEM) und  $38,6 \pm 29,3$  mm (LHM). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

*Tabelle 10: Ösophagusweite in mm, gemessen anhand des TBE der Intention-to-treat-Population vor der Intervention sowie 2 und 5 Jahre nach der Intervention.*

	Baseline			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>TBE</b> Mittelwert $\pm$ SD	192 (99/93)	$35,6 \pm 14,6$	$37,3 \pm 15,7$	0,58
	2 Jahre			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>TBE</b> Mittelwert $\pm$ SD	98 (49/49)	$30,3 \pm 14,7$	$30,1 \pm 12,1$	0,87
	5 Jahre			
	Anzahl Gesamt (POEM/LHM)	POEM	LHM	p- Wert
<b>TBE</b> Mittelwert $\pm$ SD	51 (31/20)	$25 \pm 12,5$	$38,6 \pm 29,3$	0,06

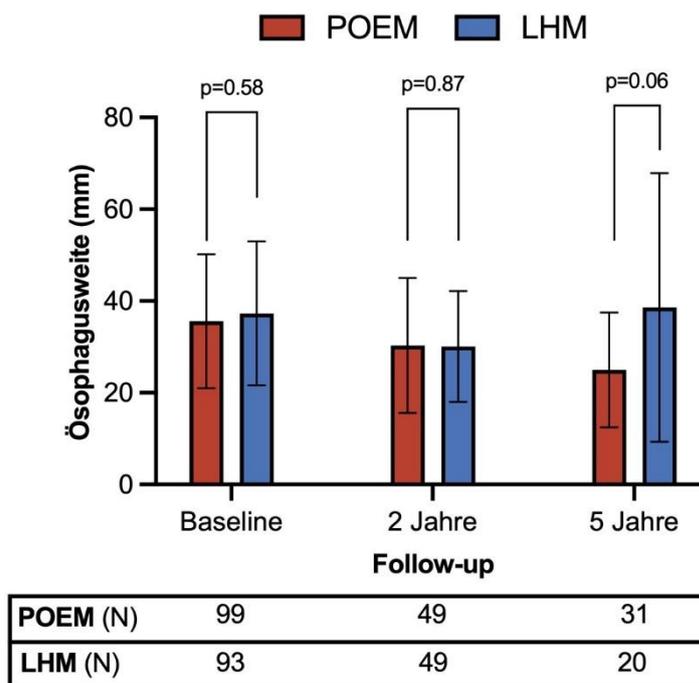


Abbildung 35: Ösophagusweite in mm, gemessen anhand des TBE vor der Intervention sowie 2 und 5 Jahre nach der Intervention mit Angabe der Anzahl vorhandener Datensätze.

## 5. Diskussion

Im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie wurde die seit 2010 eingesetzte POEM-Technik zur Behandlung der Achalasie mit dem Goldstandard, der LHM mit Dor-Fundoplicatio, verglichen. Ziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit der POEM gegenüber der LHM nachzuweisen. Die Daten dieser Studie für den Zeitraum bis zwei Jahre nach der Intervention sind hochrangig im New England Journal of Medicine von Werner et al. (2019) veröffentlicht worden. In der hier vorliegenden Arbeit wurde der weitere Nachbeobachtungszeitraum bis fünf Jahre nach der Intervention erhoben und ausgewertet. Es handelt sich bislang um den längsten Zeitraum und das größte prospektiv randomisierte Patientenkollektiv zum Vergleich der POEM mit der LHM.

221 Patienten haben ihre per Randomisierung zugewiesene Therapie erhalten, 112 Patienten eine POEM, 109 Patienten eine LHM. Die Gruppen waren durchaus vergleichbar: Im Mittel waren die Patienten in beiden Gruppen 48,6 Jahre alt, auch die Geschlechterverteilung war sehr ähnlich, ebenso die Art und Häufigkeit der vorangegangenen Therapien (etwa 35 %). Der Einschluss vortheraPIerter Patienten, der beispielsweise auch in einem großen

Patientenkollektiv in den USA mit einem Anteil von fast 48 % erfolgte (Modayil et al. 2021), führt dazu, dass die Ergebnisse am ehesten repräsentativ für Achalasiepatienten sind, welche oft bereits weniger invasive und weiter verbreitete Therapien (z. B. PD und Botox®-Injektion) erhalten haben, wenn sie sich zur Myotomie vorstellen.

Die Raten der klinisch relevanten initialen Komplikationen, die im Rahmen der Interventionen auftraten, lagen bei 2,7 % (POEM) und 7,3 % (LHM) und sind mit den Ergebnissen weiterer Publikationen vergleichbar. So sind beispielsweise von Modayil et al. zur POEM in 3,4 % prozedurale Komplikationen beschrieben (Modayil et al. 2021). Etwas ältere Daten von Barbieri et al. (2015) zeigen eine Komplikationsrate von 14 %, hier kann aber vermutlich von einer Lernkurve im Sinne einer Optimierung der Technik ausgegangen werden. Inoue et al. haben bei einer Serie von 500 POEM-Patienten eine Komplikationsrate von 3,2 % angegeben (Inoue et al. 2015), hier dürfte, zumindest bezüglich der technischen Durchführung, die maximale Expertise vorgelegen haben.

Die Komplikationsraten bei der LHM schwanken je nach Publikation zwischen 6,3 % (Campos et al. 2009), 12 % (Boeckxstaens et al. 2011), 15 % (Marano et al. 2016) und 40 % (Xie et al. 2021), wobei die Definition der AE/SAE, sofern sie überhaupt präzise angegeben sind, variieren. Insgesamt scheint die in dieser Arbeit erhobene Komplikationsrate bei der LHM eher niedrig, auch weil das Studiendesign entsprechend erfahrene Operateure vorsah. Ebenso war für die POEM-Prozedur ein Training durch den Erfinder der Technik, Professor Inoue oder einen seiner Schüler Prof. Rösch / Dr. von Renteln, sowie die Durchführung einer bestimmten Zahl an Prozeduren vor Beginn der Studienteilnahme vorgesehen, sodass sich die initiale Lernkurve nicht auf die Studienergebnisse auswirkte.

Der klinische Erfolg wurde anhand eines Eckardt-Symptom-Scores  $\leq 3$  definiert. Ein Wert von  $\leq 3$  konnte nach 3 Jahren bei 85,9 % der Patienten aus der POEM-Gruppe und bei 85 % der Patienten aus der LHM-Gruppe festgestellt werden. Der Anteil der erfolgreich behandelten Patienten lag somit etwas höher als zum Zeitpunkt nach zwei Jahren (83 % vs. 81,7 %). Vergleicht man aber den Verlauf des klinischen Erfolges, berechnet ausschließlich anhand der tatsächlich vorhandenen Daten, so fällt der leichte Anstieg der Erfolgsrate bei drei Jahren deutlich geringer aus (siehe auch Abbildung 31).

Nach fünf Jahren galten noch 82 % der POEM und 78,6 % der LHM-Patienten als erfolgreich therapiert. Zieht man eine Langzeitstudie aus den USA zum Vergleich heran, so

lagen die Erfolgsraten dort nach drei Jahren (95,9 %) und fünf Jahren (91,9 %) etwas höher (Modayil et al. 2021). Es handelte sich bei der Langzeitbeobachtung jedoch nicht um eine randomisierte prospektive klinische Studie.

Inoue et al. haben in ihrer Langzeitbeobachtung von 500 POEM-Patienten nach drei Jahren eine Erfolgsrate von 88,5 % beschrieben, wobei die Definition des klinischen Erfolges etwas anders war. Die postinterventionellen Werte für den ESS sind aber mit den hier veröffentlichten Daten vergleichbar (Inoue et al. 2015).

Vergleicht man unsere klinische Erfolgsrate der LHM mit der Literatur, so liegt diese nach zwei Jahren etwas niedriger (81,7 % vs. 90 %) als in einer ebenfalls prospektiv randomisierten Studie, welche die PD mit der LHM verglich (Boeckxstaens et al. 2011). Eine Metaanalyse mit einer höheren Patientenzahl (Campos et al. 2009) zeigte eine Symptomverbesserung bei 90,3 % der Patienten mit LHM und Fundoplicatio, wobei hier die Nachbeobachtungszeiträume sehr unterschiedlich sind. Eine weitere Metaanalyse von Boeckxstaens et al. (2014) ergab nach im Mittel 35 Monaten eine Erfolgsrate von 89 %, eine andere Übersichtsarbeit beschrieb den Abfall der Erfolgsrate auf 65-85 % nach fünf Jahren (Campos et al. 2009). Wir sind der Meinung, dass ein langfristiger klinischer Erfolg von 80-85 % eher der klinisch-wissenschaftlichen Wirklichkeit entspricht als über 90-prozentige Raten aus großen fernöstlichen Serien, über deren Vollständigkeit der Follow-up-Daten in der Regel nicht detailliert berichtet wird. Auch bedeutet die Myotomie, wie schon erwähnt, keine Heilung, sondern eine Symptompalliation der Achalasie, sodass eine gewisse Rate an symptomatischen Rezidiven wahrscheinlich ist. Insgesamt lässt sich dennoch auch in der Mehrheit der aktuellen Literatur ein langsamer Abfall der initial sehr guten und im Verlauf weiterhin hohen Erfolgsrate beider Therapiemethoden festhalten.

Betrachtet man die Ergebnisse der Lebensqualität, hier erhoben durch den Gastrointestinal Quality of Life-Index, so zeigt sich direkt nach der Therapie eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, die über den Beobachtungszeitraum von fünf Jahren etwas abfällt. Diese Entwicklung spiegelt den Verlauf des klinischen Erfolges, gemessen am ESS recht gut wider, was verdeutlicht, dass der subjektive ESS mit der subjektiven Lebensqualität eng verbunden ist.

Im Gegensatz zu dem klinischen Erfolg und der Lebensqualität fällt der IRP nach der Intervention signifikant ab und steigt im Verlauf nicht wieder an. Dies bestätigt, dass der IRP als objektiver Parameter nicht zur postinterventionellen Verlaufsbeurteilung genutzt

werden kann (Modayil et al. 2021), sondern subjektive Parameter herangezogen werden müssen, die besser mit dem klinischen Verlauf korrelieren (Werner et al. 2016). Rohof et al. (2013) konnten zeigen, dass das postinterventionelle Röntgen (TBE) eine bessere Vorhersage der Langzeitwirkung der Achalasie-Therapie liefert als die Manometrie. Aus Strahlenschutzgründen ist zumindest in Deutschland bislang eine routinemäßige radiologische Verlaufsuntersuchung nicht generell empfohlen.

Wie lässt sich nun der langsame Abfall der Erfolgsrate über die Jahre erklären? Zum einen könnten als Ursache Vernarbungsprozesse im Bereich der Myotomie dazu führen, dass sich der Ring der Muskulatur wieder enger zusammenziehen kann. Dafür könnte auch sprechen, dass über die Zeit die Rate der Refluxösophagitis (LA Grad A-D) z. B. bei der POEM von 57 % nach drei Monaten auf 41 % nach fünf Jahren abnimmt (Werner et al. 2019).

Zum anderen kann vermutet werden, dass es im Sinne der fortschreitenden Relaxationsstörung des UÖS zu einer wieder zunehmenden Enge durch den nicht durchtrennten Anteil des Ringmuskels kommt und sich dadurch die Klinik wieder verschlechtert. Eine weitere Einschränkung der ohnehin gestörten propulsiven Peristaltik des Ösophagus könnte die Clearance des Ösophagus und somit die Symptomatik ebenso verschlechtern.

Bezüglich der Ösophagusweite fällt auf, dass diese postinterventionell in beiden Gruppen abfällt und sich bis zwei Jahre nach der Intervention in beiden Gruppen gleich verhält. Nach fünf Jahren zeigt sich jedoch bei den POEM-Patienten eine Abnahme, bei den LHM-Patienten eine Zunahme der Ösophagusweite, die im Vergleich zwar nicht signifikant sind ( $p$ -Wert = 0,06), aber eventuell darauf hindeuten könnten, dass die Passage bei den LHM-Patienten im Verlauf schlechter wird. Der Nachweis einer guten Clearance (TBE) gilt, wie oben erwähnt, als guter prognostischer Faktor für den klinischen Erfolg (Rohof et al. 2013), eine schlechte Clearance könnte somit auf ein Therapieversagen hindeuten. Einschränkend muss festgehalten werden, dass es nach fünf Jahren nur von 51 Patienten TBE-Befunde gibt, davon 20 LHM-Patienten. Die Bewertung dieses Ergebnisses ist also begrenzt, da eventuell gerade symptomatische Patienten der Einladung zur Kontrolluntersuchung gefolgt sind.

Die Fallzahlberechnung und das Studiendesign waren auf die Nicht-Unterlegenheit der POEM gegenüber der LHM nach zwei Jahren ausgelegt, dies konnte gezeigt werden (Werner et al. 2019). Der weitere Verlauf der Erfolgsrate zwischen den Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant, sodass der Rückschluss naheliegt, dass auch nach fünf Jahren eine Nicht-

Unterlegenheit der POEM besteht. Aufgrund der sinkenden Teilnahme am Follow-up ist dieser Rückschluss nur eingeschränkt möglich. Es kann aktuell lediglich hervorgehoben werden, dass sich die Erfolgsraten der POEM und der LHM aus dieser Kohorte über die Zeitspanne von fünf Jahren nicht signifikant unterscheiden.

Eine Berechnung der Erfolgsrate je nach Achalasie-Typ ist aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht möglich, wenngleich es interessant wäre, an einer prospektiv randomisierten Patientenklientel diese Frage zu untersuchen und z. B. die beschriebene höhere Erfolgsrate der POEM im Vergleich zur LHM bei der Achalasie Typ II und Typ III (Richter 2020) weiter zu bewerten.

Eines der wesentlichen Ergebnisse unserer Studie ist die Langzeitentwicklung des Myotomie-bedingten Reflux, der oft als wichtigstes Argument gegen POEM und für LHM (v.a. bei gleicher Wirksamkeit) angeführt wurde und wird. In den japanischen Daten liegt die Refluxrate generell niedriger (Inoue et al. 2015), sodass dies dort kein wesentliches Argument gegen die POEM zu sein scheint.

Unsere initialen Ergebnisse haben gezeigt, dass die jeweils gemessenen Daten für Refluxsymptome, PPI-Einnahme und pH-Metrie durchaus innerhalb der Gruppen untereinander differieren (Werner et al. 2019). Die Unterschiede nach 3 Monaten und 2 Jahren zwischen beiden Gruppen waren in der Endoskopie (in der Regel milde Ösophagitis) am ausgeprägtesten, nämlich 57 % vs. 20 % (POEM vs. LHM) nach 3 Monaten und 44 % vs. 29 % nach 2 Jahren. Der initial unterschiedliche DeMeester-Score von 0,9 vs. 0,5 (POEM vs. LHM) nach 3 Monaten nivellierte sich auf 1,2 vs. 1,0 nach 2 Jahren. Auch die pH-Metrie zeigte anfangs deutliche Unterschiede in der AET mit 44 % vs. 33 % (POEM vs. LHM), diese waren nach 2 Jahren mit je 30 % pathologischer Säureexposition nicht mehr nachweisbar (Werner et al. 2019), wobei allerdings vor allem nach 2 Jahren nur ein Teil der Patienten eine solche Messung durchführen ließ.

Deswegen werden in der „POEM-Community“ die Ergebnisse für den Beobachtungszeitraum von 3 und 5 Jahren mit Interesse erwartet, vor allem dahingehend, ob die Unterschiede weiter abnehmen, gleichbleiben oder wieder zunehmen (siehe auch Tabelle 7). In den Langzeitergebnissen zeigte sich ein differenziertes Bild: Es bestand weiterhin kein Unterschied im DeMeester-Score, die Ergebnisse nach 3 und 5 Jahren kommen denen nach 2 Jahren gleich.

Große Unterschiede gab es in der PPI-Einnahme nach 2 und 3 Jahren, die POEM-Patienten berichteten deutlich häufiger von einer täglichen PPI-Einnahme als die LHM-Patienten (44,4 % vs. 24,1 %). Nach 5 Jahren war der Unterschied geringer und betrug nur noch etwa 15 %.

Der deutliche Unterschied in der Häufigkeit der endoskopisch gesehenen Refluxösophagitis zwischen den POEM- und LHM-Patienten (44 % vs. 29 % nach 2 Jahren) veränderte sich im Verlauf bis 5 Jahre kaum (41 % vs. 31 %), nach 3 Jahren wurde nicht gemessen. Im Gegensatz dazu, unterschieden sich die Ergebnisse in der pH-Metrie zwischen POEM und LHM nach 2 Jahren nicht (30 % vs. 30 %), nach 5 Jahren gab es aber einen signifikanten Unterschied in der pathologischen Säureexposition (64 % vs. 31 %). Allerdings muss hier wiederum betont werden, dass nur bei 59 % der Patienten nach 2 Jahren und bei 38 % der Patienten nach 5 Jahren eine pH-Metrie vorlag, sodass die Ergebnisse schwer zu werten sind.

Vom klinischen Standpunkt aus, zeigte sich im DeMeester-Score 3 Monate nach der Intervention die größte Differenz zu Gunsten der LHM-Patienten (Werner et al. 2019), was vermutlich an der frisch angelegten Fundoplicatio liegen dürfte. Die Fundoplicatio scheint im Laufe der Zeit an Effekt zu verlieren (Galmiche et al. 2011), nach 3 und 5 Jahren war der Unterschied im DeMeester-Score geringer. In einer früheren Studie mit einem sehr langen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 30 Jahren (80 bis über 240 Monate) nach LHM mit Dor-Fundoplicatio zeigten immer noch 73 % der Patienten ein exzellentes oder gutes klinisches Ansprechen. Bei 21 % der Patienten bestand, vornehmlich aufgrund des Refluxes und dessen Komplikationen, ein Therapieversagen bzw. ein schlechtes Therapieergebnis (Csendes et al. 2006). In einer Langzeituntersuchung (10-40 Jahre, im Mittel 17,5 Jahre) von Sawas et al. (2017) litten 61 % der Patienten an Refluxsymptomen und 72,5 % nahmen antazide Medikamente. Möglicherweise schützt die Dor-Fundoplicatio nur passager vor Reflux.

Studien zum Reflux nach POEM gibt es zahlreiche. Neuere Daten zeigen, dass in einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren 20,5 % der Patienten mehr als einmal pro Woche Refluxbeschwerden hatten. Durchschnittlich vier Monate nach der POEM zeigten 57,1 % der Patienten eine pathologische pH-Metrie und 49,8 % eine endoskopisch gesicherte Refluxösophagitis, die in den meisten Fällen mild war (Modayil et al. 2021). Im weiteren zeitlichen Verlauf dieser Kohorte zeigte sich eine signifikante Abnahme der Säureexposition

in der pH-Metrie zwischen einem medianen Zeitpunkt von 5 Monaten und 57 Monaten nach der POEM (Modayil et al. 2021). Hingegen zeigte sich in der prospektiven Datensammlung von Inoue et al. von 500 POEM-Patienten ein Anstieg der endoskopisch gesicherten Refluxösophagitis von 16,8 % nach 2 Monaten auf 21,3 % nach 3 Jahren (Inoue et al. 2015). Die Raten der endoskopisch gesicherten Refluxösophagitis gehen also weit auseinander, die hier erhobenen Daten liegen im Bereich der bereits veröffentlichten Studien.

Eine Refluxtherapie anhand der klinischen Beschwerden zu steuern ist bei der Achalasie schwerer möglich als bei normalen Refluxpatienten, da von den Achalasie-Patienten laut Schneider et al. 53,8 % mit einer pathologischen Säureexposition in der pH-Metrie asymptomatisch sind und nur 21,3 % über Refluxbeschwerden klagten (Schneider et al. 2016). Auch spielt bei schlechter Clearance des Ösophagus die milchsäure Vergärung von Speiseresten in der Genese der Refluxsymptomatik eine Rolle (Müller et al. 2023), und kann auch die 24h-pH-Metrie beeinflussen und deren Aussagekraft reduzieren (Nullens et al. 2021). Zu einer Refluxösophagitis führt dieser Prozess allerdings nicht, sodass sich in der Symptomatik verschiedene Effekte vermischen und zudem die Wahrnehmung des Refluxes unter den Achalasie-Patienten durch die Störung in der nervalen Versorgung beeinträchtigt scheint (Schneider et al. 2016).

Grundsätzlich haben Achalasiepatienten ein bis zu 30-fach höheres Risiko für ein Ösophaguskarzinom als die Normalbevölkerung (Gockel et al. 2012). Im Laufe ihres Lebens entwickeln 4-6 % aller Achalasiepatienten ein Ösophaguskarzinom (Gockel et al. 2012, Oude Nijhuis et al. 2020). Dabei sind es vorwiegend Plattenepithelkarzinome, die wohl aufgrund der Stase der Speisebestandteile im Ösophagus entstehen, wie eine Studie mit einem sehr langen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 30 Jahren zeigen konnte. Hier entwickelten 4,5 % der LHM-Patienten ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Csendes et al. 2006).

Mit der Refluxsymptomatik nach der Myotomie kommt eine verstärkte Sorge um das Risiko für eine Barrett-Metaplasie und ein Adenokarzinom auf. Gockel et al. (2012) beschrieben für Achalasiepatienten ein erhöhtes Risiko auch für Adenokarzinome. Die Entstehung eines Barrett-Karzinoms als Folge einer Barrett-Metaplasie wurde für Patienten nach LHM und PD gezeigt (Leeuwenburgh et al. 2013), bisher ist erst ein Fall eines Barrett-Karzinoms nach POEM veröffentlicht worden (Ichkhanian et al. 2019). Ob ein gutes Therapieansprechen oder eine bestimmte Therapieform Einfluss auf das Karzinomrisiko (sowohl Plattenepithel-

als auch Adenokarzinom) hat, ist noch unklar (Oude Nijhuis et al. 2020) und erscheint eher unwahrscheinlich. Diese Frage erfordert Langzeitstudien mit sehr hohen Fallzahlen.

Da eine Zunahme der Dysphagie bei Achalasiepatienten oft als Rezidiv oder als Symptomverschlechterung gewertet wird, kann es dazu kommen, dass die Diagnosestellung des Ösophaguskarzinoms bei eben diesen Patienten erst spät erfolgt (Allescher 2008), sodass auch vor diesem Hintergrund rechtzeitige endoskopische Kontrollen sinnvoll erscheinen, unerheblich welche Therapie sie erhalten haben. Dies legt nahe, dass auch optimal therapierte Achalasiepatienten lebenslang entsprechende Screening-Untersuchungen benötigen. Allerdings gibt es für POEM-Patienten, wie übrigens auch für LHM-Patienten, keine festgelegten Empfehlungen.

Da auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nach 5 Jahren je etwa 20 % der Patienten einen ESS > 3, also ein Therapieversagen haben, müssen für diese Patienten die weiteren Therapiemöglichkeiten beleuchtet werden. Für die Rezidiv-Therapie kommen eine erneute Myotomie, Cross-over oder nochmal dieselbe Methode (Re-LHM bzw. Re-POEM) infrage. Aber auch pneumatische Dilatation, Botox<sup>®</sup>-Injektion oder Stentimplantation und als Ultima Ratio die Ösophagektomie sind Therapieoptionen (Fernandez-Ananin et al. 2018, Mandovra et al. 2018, Sioulas et al. 2015, Stewart et al. 2018, Watson 2015).

Bei der Re-POEM kann mit einem Therapieerfolg von etwa 76 % gerechnet werden (Ichkhanian et al. 2021), hingegen führt die PD nach erfolgloser POEM nur in bis zu 20 % der Fälle zu einem Therapieerfolg (van Hoeij 2018). Nach erfolgloser LHM war die POEM der Ballondilatation in einer randomisierten Studie an 90 Patienten mit 62 % versus 27 % deutlich überlegen (Saleh et al. 2023). Ob LHM oder Re-POEM nach POEM-Versagen besser ist, ist nicht klar. POEM hat den grundsätzlichen Vorteil, dass neben dem anterioren und posterioren Zugang für den Erst- und Zweiteingriff möglicherweise ein weiterer Zugang zwischen diesen beiden Tunneln für einen Dritteingriff in Frage kommt, um den Anteil der Therapieversager weiter zu reduzieren. Unserer Erfahrung nach scheinen Myotomie-Versager in der Zweittherapie schlechtere Erfolgsaussichten zu haben.

Perspektivisch gibt es den Ansatz, der Refluxsymptomatik nach POEM mit einer Art endoskopischer Fundoplicatio zu begegnen (POEM + F). Hierbei wird nach der Myotomie das Endoskop in die Bauchhöhle vorgebracht und als Barriere gegen Reflux eine Manschette

der Magenwand mithilfe von Clips und Loops geformt (Inoue et al. 2019). Es bleibt abzuwarten, ob sich dieser Ansatz durchsetzt, oder ob eher eine Weiterentwicklung luminaler Nahttechniken, die bislang wenig erfolgreich sind, die Refluxsymptomatik einzudämmen vermag (Marchese et al. 2006, Mayor und Fernando 2018).

## 6. Zusammenfassung

Die Achalasie ist eine seltene, chronische Erkrankung mit neuromuskulärer Ursache, bei der die reflektorische Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters gestört ist. Leitsymptom ist die Dysphagie, dazu kommen Erbrechen, Regurgitation und Schmerzen, die zu einem hohen Leidensdruck führen. Die etablierte Standardtherapie, neben der pneumatischen Dilatation, ist seit vielen Jahren die laparoskopische Heller-Myotomie (LHM) mit Anlage einer (Hemi-) Funduplicatio. Seit 2010 gibt es eine innovative endoluminale Therapiealternative, genannt POEM (perorale endoskopische Myotomie), bei der endoskopisch ohne äußere Narben eine Myotomie des unteren Ösophagussphinkters durchgeführt wird. Diese neue Technik, die weltweit schon viele Kliniken in ihr therapeutisches Repertoire aufgenommen haben, wurde in einer großen, prospektiven, multizentrischen und randomisierten Studie mit der LHM mit Dor-Funduplicatio verglichen. Die Ergebnisse der ersten 2 Jahre wurden bereits von Werner et al. 2019 im NEJM veröffentlicht und zeigten, dass die POEM der LHM hinsichtlich des Therapieerfolges nicht unterlegen war (Nicht-Unterlegenheits-Design). Die vorliegende Arbeit berichtet nun über die klinischen Ergebnisse dieser Patienten im längeren Follow-up nach 3 und 5 Jahren. Insgesamt konnten von über 80 % der Patienten klinische Verlaufsbeobachtungen gewonnen werden. Das initiale Ergebnis, die Gleichwertigkeit beider Verfahren, konnte bei etwas absinkenden Erfolgsraten bestätigt werden: Die Erfolgsrate der POEM sank von 95 % nach 3 Monaten, über 85 % nach 2 Jahren auf 82 % nach 5 Jahren ab. Die Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied. Eine bekannte Problematik der Myotomie ist die Entwicklung von gastroösophagealem Reflux, weshalb bei der LHM eine Hemifunduplicatio angelegt wird, nicht aber bei der POEM. In dieser Studie lagen nach 5 Jahren noch bei 55 % bzw. knapp 40 % der Patienten objektive Befunde aus Endoskopie und Säuremessung vor. Die Entwicklung von gastroösophagealem Reflux war initial nach POEM deutlich ausgeprägter als nach der LHM, nivellierte sich aber im Verlauf deutlich; insgesamt muss nach 5 Jahren von einer ca. 10-15 % höheren Refluxrate (in der Regel mild ausgeprägt) bei POEM ausgegangen werden. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds ist nicht ganz klar, auch nicht, ob die Refluxrate nach LHM weiter ansteigt, wie ältere, sehr langfristige Studien nahelegen. Diese Frage muss Gegenstand weiterer Studien sein. Zusammen mit den initialen, bereits veröffentlichten Ergebnissen liefern diese Langzeitdaten eine gute Grundlage für eine individualisierte Aufklärung und Beratung von Achalasie-Patienten bei der Entscheidung zwischen beiden Formen der Myotomie.

## 7. Summary

Achalasia, as a rare chronic disorder of the lower esophageal sphincter with disturbed reflectoric opening, is characterized by dysphagia as well as other symptoms such as regurgitation, pain and weight loss which significantly reduce patients' quality of life. The long-established standard therapy consists of either endoscopic balloon dilatation or – more consistently – laparoscopic Heller myotomy (LHM), which also includes a hemifundoplicatio for reflux prevention. In 2010 an innovative endoluminal endoscopic alternative was introduced called peroral endoscopic myotomy (POEM) which uses a submucosal tunnel created by flexible endoscopy to finally perform endoscopic myotomy. This technique has been incorporated into the therapeutic armamentarium of endoscopy centres worldwide and has also been evaluated in multicentre randomized trials. The UKE interdisciplinary endoscopy took the lead in a randomized non-inferiority trial comparing POEM with LHM outcomes in a NEJM paper; both were found of equal efficacy at 2 years. The present paper presents a 3- and 5-year update of this randomized trial; overall, from 80 % of included patients we could get at least clinical follow-up information. The equal efficacy of both techniques was also confirmed long-term. The initial success rate of POEM at 3 months, 95 %, decreased to 85 % at 2 years and 82 % at 5 years, without significant differences to the LHM results.

The main issues of POEM in comparison to LHM is the higher initial rate of gastroesophageal reflux which became similar at 2 years in the initial paper. At 3 and 5 years, there were still differences, with 10-15 % higher reflux rates for POEM (mostly endoscopically mild). The clinical relevance of this difference is not clear yet, especially with regards to much longer outcome (10 years and more), since a few retrospective studies with these follow-up times show increasing reflux rates for LHM. Together with the initial results our long-term results provide an evidence base for an informed decision making of patients to offer them an individual achalasia treatment especially with regards to myotomy.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

24h	24 Stunden
AE	(engl.) Adverse Events
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AET	(engl.) Acid Exposure Time
Anti-HU	Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin
ASGE	(engl.) American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BMI	Body-Mass-Index
Botox®	Botulinumtoxin
Bzw.	Beziehungsweise
CC	(engl.) Chicago Classification
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CRF	(engl.) Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DCI	(engl.) Distal Contractile Integral
DL	(engl.) Distal Latency
EGJ	(engl.) Esophagogastric Junction - Ösophagogastraler Übergang
EGJOO	(engl.) Esophagogastric Junction Outflow Obstruction
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
EoE	(engl.) Eosinophilic Esophagitis - Eosinophile Ösophagitis
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
ESS	Eckardt-Symptom-Score
Flip	(engl.) Functional lumen imaging probe
GCP	(engl.) Good Clinical Practice
GERD	(engl.) Gastroesophageal Reflux Disease - Gastroösophageale Refluxerkrankung
GIQLI	(engl.) Gastrointestinal Quality of Life-Index
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
Hpf	(engl.) High Power Field - Hochauflösendes Gesichtsfeld
HPV	Humanes Papilloma Virus
HRM	High-Resolution-Manometrie
HSV	Herpes Simplex Virus
ICC	Interstitielle Zellen von Cajal
IE	Internationale Einheiten
IP	Impedanzplanimetrie
IRP	(engl.) Integrated Relaxation Pressure - Integrierter Relaxationsdruck
i. v.	Intravenös
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LA	Los Angeles

LES	(engl.) Lower Esophageal Sphinkter - Unterer Ösophagussphinkter (UÖS)
LHM	Laparoskopische Heller-Myotomie
MRS	(engl.) Multiple Rapid Swallow
NEJM	New England Journal of Medicine
NO	Stickstoffmonoxid
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OP	Operation
PD	Pneumatische Dilatation
pH	Potential des Wasserstoffs
POEM	Perorale endoskopische Myotomie
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PRS	(engl.) Protocol Registration and Results System
RAHM	Roboter Assistierte Heller-Myotomie
RDC	(engl.) Rapid Drink Challenge
RIP	(engl.) Respiratory Inversion Point
RSI	(engl.) Rapid Sequence Induction
SAE	(engl.) Serious Adverse Events
SD	(engl.) Standard Deviation - Standardabweichung
STS	(engl.) Solid Test Swallow
TBE	(engl.) Timed Barium Esophagogram
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter
USA	United States of America
VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid
vs.	Versus
VZV	Varizella Zoster Virus

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	<i>Tabelle aus Müller et al. (2023). Messparameter und Normbereiche der HRM (CCv4.0).</i>	Seite 16
Abbildung 2	<i>Normalbefund der High-Resolution-Manometrie mit typischem Verlauf der gerichteten Peristaltik und entsprechender Relaxation des unteren Ösophagussphinkters.</i>	Seite 18
Abbildung 3	<i>HRM-Befund bei Achalasie Typ I mit fehlender Relaxation des unteren Ösophagussphinkters (IRP: 44) und fehlender Peristaltik nach dem Schluck.</i>	Seite 19
Abbildung 4	<i>HRM-Befund bei Achalasie Typ II mit erhöhtem IRP, fehlender Peristaltik und panösophagealem Druckaufbau.</i>	Seite 19
Abbildung 5	<i>HRM-Befund bei Achalasie Typ II nach Durchführung einer POEM-Prozedur (Verlaufsbefund des Patienten aus Abbildung 4 (Achalasie Typ II)) mit Druckreduktion im unteren Ösophagussphinkter bei weiterhin nicht physiologischer Peristaltik.</i>	Seite 20
Abbildung 6	<i>HRM-Befund bei Achalasie Typ III mit erhöhtem Druck im unteren Ösophagussphinkter ohne Relaxation und Peristaltik, mit Ösophagusspasmen.</i>	Seite 20
Abbildung 7	<i>HRM-Befund bei Achalasie Typ III nach Durchführung einer POEM-Prozedur mit Reduktion des Druckes im unteren Ösophagussphinkter und Reduktion des Druckes im Bereich der Ösophagusspasmen.</i>	Seite 21
Abbildung 8	<i>HRM-Befund bei Pseudoachalasie. Es zeigt sich eine fehlende Peristaltik bzw. ungerichtete panösophageale Kontraktionen. Der tumorbedingt erhöhte Druck auf Höhe des unteren Ösophagussphinkters nimmt aber, in Abgrenzung zur Achalasie, nach dem Schlucken ab.</i>	Seite 21
Abbildung 9	<i>Malclearance bei Achalasie Typ I.</i>	Seite 22
Abbildung 10	<i>Enge am ösophagoastralen Übergang bei Achalasie Typ I.</i>	Seite 23
Abbildung 11	<i>Längsfurchen im Ösophagus bei Achalasie Typ II.</i>	Seite 23
Abbildung 12	<i>Dilatation des Ösophagus bei Achalasie Typ II.</i>	Seite 24
Abbildung 13	<i>Links: TBE bei Achalasie Typ I, zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe. Weite und Höhe der Säule in cm angegeben. Rechts: TBE bei Achalasie Typ II, zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe. Weite der Säule 2,5cm, angedeutet sigmoider Verlauf.</i>	Seite 26
Abbildung 14	<i>Endo-Flip-Messung eines Patienten mit Achalasie Typ I – es zeigt sich die verminderte Dehnbarkeit des unteren Ösophagussphinkters.</i>	Seite 27
Abbildung 15	<i>Endo-Flip-Messung eines Patienten mit Achalasie Typ II – es zeigt sich die verminderte Dehnbarkeit des unteren Ösophagussphinkters.</i>	Seite 27
Abbildung 16	<i>Schematische Darstellung einer laparoskopischen Heller-Myotomie aus der Patienteninformation der Studie.</i>	Seite 33
Abbildung 17	<i>Schematische Darstellung einer POEM-Prozedur aus der Patienteninformation zur Studie.</i>	Seite 36
Abbildung 18	<i>Injektion im Bereich der Inzisionsstelle.</i>	Seite 37
Abbildung 19	<i>Inzision der Mukosa und Eintritt in den Tunnel.</i>	Seite 37
Abbildung 20	<i>Submukosaler Tunnel in der 3-Uhr-Position.</i>	Seite 38
Abbildung 21	<i>Prominenter unterer Ösophagussphinkter im Tunnel.</i>	Seite 38
Abbildung 22	<i>Komplette Myotomie.</i>	Seite 39
Abbildung 23	<i>Clipverschluss der Inzision.</i>	Seite 39
Abbildung 24	<i>Figure 2 aus Werner et al. (2019). Flowchart der randomisierten Patienten, der ein- und ausgeschlossenen Patienten, sowie Darstellung der Intention-to-treat-Population.</i>	Seite 43
Abbildung 25	<i>Eckardt-Symptom-Score.</i>	Seite 49
Abbildung 26	<i>Klinischer DeMeester-Score/Refluxscore.</i>	Seite 49
Abbildung 27	<i>Abfrage der PPI- und Antazida-Einnahme.</i>	Seite 50
Abbildung 28	<i>Table S13 aus Supplementary Appendix zu Werner et al. (2019). Darstellung der Komplikationen (Serious AE; Nonserious AE) der beiden Behandlungsgruppen.</i>	Seite 58
Abbildung 29	<i>Figure 3 aus Werner et al. (2019). Darstellung des klinischen Erfolges beider Behandlungsgruppen nach 3, 6, 12 und 24 Monaten sowie Angabe der Anzahl der Follow-up-Datensätze und der über die Imputationsmethode kalkulierten Datensätze.</i>	Seite 60

Abbildung 30	<i>Graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten mit klinischem Erfolg (ESS <math>\leq</math> 3) nach 3 und 5 Jahren mit Standardabweichung und Angabe der Anzahl vorhandener Datensätze.</i>	Seite 62
Abbildung 31	<i>Graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten mit klinischem Erfolg (ESS <math>\leq</math> 3) der POEM- und der LHM-Patienten mit Standardabweichung, berechnet anhand der tatsächlich vorhandenen Daten ohne Verwendung einer Imputationsmethode mit Angabe der Anzahl vorhandener Datensätze.</i>	Seite 64
Abbildung 32	<i>Aus Werner et al. (2019). Darstellung der Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten: Klinischer Reflux, ÖGD-Befund und 24-Std-pH-Metrie der ersten 24 Monate Follow-up.</i>	Seite 66
Abbildung 33	<i>GIQLI-Score vor der Intervention, 3 Monate sowie 2 und 5 Jahre nach der Intervention mit Angabe der Anzahl vorhandener Datensätze.</i>	Seite 70
Abbildung 34	<i>Gemessener IRP vor der Intervention, 3 Monate sowie 2 und 5 Jahre nach der Intervention mit Angabe der Anzahl vorhandener Datensätze.</i>	Seite 71
Abbildung 35	<i>Ösophagusweite in mm, gemessen anhand des TBE vor der Intervention sowie 2 und 5 Jahre nach der Intervention mit Angabe der Anzahl vorhandener Datensätze.</i>	Seite 73

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	<i>Chicago-Klassifikation CCv4.0 der Achalasietypen; eigene Darstellung nach Yadlapati et al. (2021b).</i>	Seite 17
Tabelle 2	<i>LA-Klassifikation der Refluxösophagitis; eigene Darstellung nach Lundell et al. 1999.</i>	Seite 25
Tabelle 3	<i>Follow-up-Protokoll der Studie, eigene Darstellung nach Werner et al. (2019).</i>	Seite 53
Tabelle 4	<i>Demografische und klinische Charakteristika der Patienten (Baseline-Daten.).</i>	Seite 56
Tabelle 5	<i>Eckardt-Symptom-Scores und Erfolgsraten 3 und 5 Jahre nach POEM und LHM.</i>	Seite 61
Tabelle 6	<i>Mittlere Werte des Eckardt-Symptom-Scores von 3 Monaten bis 5 Jahren und Erfolgsraten der Interventionen POEM und LHM.</i>	Seite 63
Tabelle 7	<i>Klinische Ergebnisse und Befunde der Intention-to-treat-Population nach 3 und 5 Jahren (Berechnung ohne Verwendung einer Imputationsmethode).</i>	Seite 68
Tabelle 8	<i>Ergebnisse des Gastrointestinal Quality of Life-Index der Intention-to-treat-Population für den Beobachtungszeitraum von 3 Monaten bis 5 Jahren</i>	Seite 69
Tabelle 9	<i>Gemessener IRP der Intention-to-treat-Population vor der Intervention, 3 Monate sowie 2 und 5 Jahre nach der Intervention.</i>	Seite 71
Tabelle 10	<i>Messwerte der Ösophagusweite in mm anhand des TBE der Intention-to-treat-Population vor der Intervention sowie 2 und 5 Jahre nach der Intervention.</i>	Seite 72

## 11. Literaturverzeichnis

Allescher H-D (2008) Motilitätsstörungen der Speiseröhre. In: Gastroenterologie in Klinik und Praxis. Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J. (Hrg.) Band 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 394-413.

Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G (2020) Duale Reihe Anatomie. 5., korrigierte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 677-690.

Barbieri LA, Hassan C, Rosati R, Romario UF, Correale L, Repici A. (2015) Systematic review and meta-analysis: Efficacy and safety of POEM for achalasia. *United European Gastroenterol J.* 3(4):325-34.

Becker J, Niebisch S, Ricchiuto A, Schaich EJ, Lehmann G, Waltgenbach T, Schafft A, Hess T, Lenze F, Venerito M, Hüneburg R, Lingohr P, Matthaei H, Seewald S, Scheuermann U, Kreuser N, Veits L, Wouters MM, Gockel HR, Lang H, Vieth M, Müller M, Eckardt AJ, von Rahden BH, Knapp M, Boeckxstaens GE, Fimmers R, Nöthen MM, Schulz HG, Gockel I, Schumacher J. (2016a) Comprehensive epidemiological and genotype-phenotype analyses in a large European sample with idiopathic achalasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 28(6):689-95.

Becker J, Haas SL, Mokrowiecka A, Wasielica-Berger J, Ateeb Z, Bister J, Elbe P, Kowalski M, Gawron-Kiszka M, Majewski M, Mulak A, Janiak M, Wouters MM, Schwämmle T, Hess T, Veits L, Niebisch S, Santiago JL, de León AR, de la Serna JP, Urcelay E, Annese V, Latiano A, Fumagalli U, Rosati R, Laghi L, Cuomo R, Lenze F, Sarnelli G, Müller M, von Rahden BH, Wijmenga C, Lang H, Czene K, Hall P, de Bakker PI, Vieth M, Nöthen MM, Schulz HG, Adrych K, Gąsiorowska A, Paradowski L, Wallner G, Boeckxstaens GE, Gockel I, Hartleb M, Kostic S, Dziurkowska-Marek A, Lindblad M, Nilsson M, Knapp M, Thorell A, Marek T, Dąbrowski A, Małecka-Panas E, Schumacher J. (2016b) The HLA-

DQ $\beta$ 1 insertion is a strong achalasia risk factor and displays a geospatial north-south gradient among Europeans. *Eur J Hum Genet.* 24(8):1228-31.

Blonski W, Slone S, Richter JE (2023) Update on the Diagnosis and Treatment of Achalasia. *Dysphagia.* 38(2):596-608.

Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, Elizalde JI, Fumagalli U, Gaudric M, Rohof WO, Smout AJ, Tack J, Zwinderman AH, Zaninotto G, Busch OR (2011) European Achalasia Trial Investigators. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med.* 364(19):1807-16.

Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE (2014) Achalasia. *Lancet.* 383(9911):83-93.

Borhan-Manesh F, Kaviani MJ, Taghavi AR (2016) The efficacy of balloon dilation in achalasia is the result of stretching of the lower esophageal sphincter, not muscular disruption. *Dis Esophagus.* 29(3):262-6.

Brown GH (2019) Sir Arthur Frederick Hurst. [Online im Internet.] URL: <https://history.rcplondon.ac.uk/inspiring-physicians/sir-arthur-frederick-hurst> [Abgerufen am 03.03.2023, 11:33].

Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, Ciofica R (2009) Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 249(1):45-57.

Cosentini EP, Wenzl E, Jakesz R (2004) Behandlung der Achalasie [Treatment of achalasia]. *Wien Klin Wochenschr.* 116(9-10):296-304.

Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Korn O, Csendes P, Henríquez A (2006) Very late results of esophagomyotomy for patients with achalasia: clinical, endoscopic, histologic, manometric, and acid reflux studies in 67 patients for a mean follow-up of 190 months. *Ann Surg.* 243(2):196-203.

Donnan EN, Pandolfino JE (2020) Applying the Functional Luminal Imaging Probe to Esophageal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 22(3):10. doi: 10.1007/s11894-020-0749-7.

Eckardt VF, Aigherr C, Bernhard G. (1992) Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology.* 103(6):1732-8.

Farr CM (1992) Achalasia: new thoughts on an old disease. *J Clin Gastroenterol.* 15(1):2-4.

Fernandez-Ananin S, Fernández AF, Balagué C, Sacoto D, Targarona EM (2018) What to do when Heller's myotomy fails? Pneumatic dilatation, laparoscopic remyotomy or peroral endoscopic myotomy: A systematic review. *J Minim Access Surg.* 14(3):177-184.

Fisichella PM, Jalilvand A, Lebenthal A (2015) Diagnostic evaluation of achalasia: from the whalebone to the Chicago classification. *World J Surg.* 39(7):1593-7.

Furuzawa-Carballeda J, Aguilar-León D, Gamboa-Domínguez A, Valdovinos MA, Nuñez-Álvarez C, Martín-del-Campo LA, Enríquez AB, Coss-Adame E, Svarch AE, Flores-Nájera A, Villa-Baños A, Ceballos JC, Torres-Villalobos G (2015) Achalasia - An Autoimmune Inflammatory Disease: A Cross-Sectional Study. *J Immunol Res.* 2015:729217.

Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, Långström G, Lind T, Lundell L (2011) LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA.* 305(19):1969-77.

Gockel HR, Schumacher J, Gockel I, Lang H, Haaf T, Nöthen MM (2010) Achalasia: will genetic studies provide insights? *Hum Genet.* 128(4):353-64.

Gockel I, Müller M, Schumacher J (2012) Achalasia - a disease of unknown cause that is often diagnosed too late. *Dtsch Arztebl Int.* 109(12):209-14.

Gockel I, Becker J, Wouters MM, Niebisch S, Gockel HR, Hess T, Ramonet D, Zimmermann J, Vigo AG, Trynka G, de León AR, de la Serna JP, Urcelay E, Kumar V, Franke L, Westra HJ, Drescher D, Kneist W, Marquardt JU, Galle PR, Mattheisen M, Annese V, Latiano A, Fumagalli U, Laghi L, Cuomo R, Sarnelli G, Müller M, Eckardt AJ, Tack J, Hoffmann P, Herms S, Mangold E, Heilmann S, Kiesslich R, von Rahden BH, Allescher HD, Schulz HG, Wijmenga C, Heneka MT, Lang H, Hopfner KP, Nöthen MM, Boeckxstaens GE, de Bakker PI, Knapp M, Schumacher J (2014) Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet.* 46(8):901-4.

Haito-Chavez Y, Inoue H, Beard KW, Draganov PV, Ujiki M, Rahden BHA, Desai PN, Pioche M, Hayee B, Haji A, Saxena P, Reavis K, Onimaru M, Balassone V, Nakamura J, Hata Y, Yang D, Pannu D, Abbas A, Perbtani YB, Patel LY, Filser J, Roman S, Rivory J, Mion F, Ponchon T, Perretta S, Wong V, Maselli R, Ngamruengphong S, Chen YI, Bukhari M, Hajiyeva G, Ismail A, Pieratti R, Kumbhari V, Galdos-Cardenas G, Repici A, Khashab MA (2017) Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated With Per Oral Endoscopic Myotomy in 1826 Patients: An International Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 112(8):1267-1276.

Heinrich H, Bauerfeind P. (2012) Vom Walfischknochen zum Endoskop - Diagnose und Behandlung der Achalasie [From whale bone to endoscope - diagnosis and treatment of achalasia]. *Praxis* 101(19):1227-34.

Hertz AF (1915) Achalasia of the Cardia (so-called Cardio-spasm). *Proc R Soc Med.* 8(Clin Sect):22-25.

Hurst AF, Rake GW (1930) Achalasia of the Cardia: So-Called Cardiospasm, QJM: An International Journal of Medicine, Volume os-23, Issue 92, 491-508.

Ichkhanian Y, Benias P, Khashab MA (2019) Case of early Barrett cancer following peroral endoscopic myotomy. *Gut*. 68(12):2107-2110.

Ichkhanian Y, Assis D, Familiari P, Ujiki M, Su B, Khan SR, Pioche M, Draganov PV, Cho JY, Eleftheriadis N, Barret M, Haji A, Velanovich V, Tantau M, Marks JM, Bapaye A, Sedarat A, Albeniz E, Bechara R, Kumta NA, Costamagna G, Perbtani YB, Patel M, Sippey M, Korrapati SK, Jain R, Estremera F, El Zein MH, Brewer Gutierrez OI, Khashab MA (2021) Management of patients after failed peroral endoscopic myotomy: a multicenter study. *Endoscopy*. 53(10):1003-1010.

Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S (2010) Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 42(4):265-71.

Inoue H, Sato H, Ikeda H, Onimaru M, Sato C, Minami H, Yokomichi H, Kobayashi Y, Grimes KL, Kudo SE (2015) Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *J Am Coll Surg*. 221(2):256-64.

Inoue H, Shiwaku H, Iwakiri K, Onimaru M, Kobayashi Y, Minami H, Sato H, Kitano S, Iwakiri R, Omura N, Murakami K, Fukami N, Fujimoto K, Tajiri H (2018) Clinical practice guidelines for peroral endoscopic myotomy. *Dig Endosc*. 30(5):563-579.

Inoue H, Ueno A, Shimamura Y, Manolakis A, Sharma A, Kono S, Nishimoto M, Sumi K, Ikeda H, Goda K, Onimaru M, Yamaguchi N, Itoh H (2019) Peroral endoscopic myotomy and fundoplication: a novel NOTES procedure. *Endoscopy*. 51(2):161-164.

Jacobi V, Fuchs HF (1994). Physiologie des Schluckaktes. In: Radiologische Diagnostik des Ösophagus. Springer, Berlin, Heidelberg, 5-8.

Jones DB, Mayberry JF, Rhodes J, Munro J (1983) Preliminary report of an association between measles virus and achalasia. *J Clin Pathol.* 36(6):655-7.

Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, Dodds WJ, Harig JM, Hogan WJ (1987) Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med.* 82(3):439-46.

Kahrilas PJ, Katzka D, Richter JE (2017) Clinical Practice Update: The Use of Per-Oral Endoscopic Myotomy in Achalasia: Expert Review and Best Practice Advice From the AGA Institute. *Gastroenterology.* 153(5):1205-1211.

Khan S, Guo X, Liu T, Iqbal M, Jiang K, Zhu L, Chen X, Wang BM (2021) An Update on Eosinophilic Esophagitis: Etiological Factors, Coexisting Diseases, and Complications. *Digestion.* 102(3):342-356.

Khashab MA, Sethi A, Rosch T, Repici A (2019) How to Perform a High-Quality PerOral Endoscopic Myotomy? *Gastroenterology.* 157(5):1184-1189.

Khashab MA, Vela MF, Thosani N, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Fishman DS, Gurudu SR, Jamil LH, Jue TL, Kannadath BS, Law JK, Lee JK, Naveed M, Qumseya BJ, Sawhney MS, Yang J, Wani S (2020) ASGE guideline on the management of achalasia. *Gastrointest Endosc.* 91(2):213-227.

King D, Thomas T, Chandan JS, Bhala N, Adderley NJ, Nirantharakumar K, Trudgill N (2021) Achalasia Is Associated With Atopy in Patients Younger Than 40 Years of Age. *Am J Gastroenterol.* 116(2):416-419.

Kumar S, Choi SS, Gupta SK (2020) Eosinophilic esophagitis: current status and future directions. *Pediatr Res.* 88(3):345-347.

Lasermed.ch (2022) Ohne Verfasser. EndoFlip. [Online im Internet] URL: <https://www.lasermed.ch/products/endoflip> [Abgerufen am 10.10.2022, 14:15].

Leeuwenburgh I, Scholten P, Caljé TJ, Vaessen RJ, Tilanus HW, Hansen BE, Kuipers EJ (2013) Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma are common after treatment for achalasia. *Dig Dis Sci.* 58(1):244-52.

livesretold.co.uk (2019) Ohne Verfasser. Arthur Hurst, Born 1879 Pioneering Physician. [Online im Internet] URL: <https://livesretold.co.uk/arthur-hurst> [Abgerufen am 03.03.2023, 15:14].

Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L (1999) Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 45(2):172-80.

Makharia GK, Seith A, Sharma SK, Sinha A, Goswami P, Aggarwal A, Puri K, Sreenivas V (2009) Structural and functional abnormalities in lungs in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil.* 21(6):603-8.

Makuuchi H, Shimada H, Chino O, Nishi T, Tanaka H, Ohshiba G. (1997) Endoscopic classification of reflux esophagitis and its new developments *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 98(11):926-31.

Mandovra P, Kalikar V, Patel A, Patankar RV (2018) Redo Laparoscopic Heller's Cardiomyotomy for Recurrent Achalasia: Is Laparoscopic Surgery Feasible? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 28(3):298-301.

Marano L, Pallabazzer G, Solito B, Santi S, Pigazzi A, De Luca R, Biondo FG, Spaziani A, Longaroni M, Di Martino N, Boccardi V, Patrì A (2016) Surgery or Peroral Esophageal Myotomy for Achalasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 95(10):e3001.

Marchese M, Spada C, Costamagna G (2006) Endoluminal fundoplication. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 15(6):356-65.

Mayor MA, Fernando HC (2018) Endoluminal Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *Thorac Surg Clin*. 28(4):527-532.

Minami H, Inoue H, Haji A, Isomoto H, Urabe S, Hashiguchi K, Matsushima K, Akazawa Y, Yamaguchi N, Ohnita K, Takeshima F, Nakao K (2015) Per-oral endoscopic myotomy: emerging indications and evolving techniques. *Dig Endosc*. 27(2):175-81.

Modayil RJ, Zhang X, Rothberg B, Kollarus M, Galibov I, Peller H, Taylor S, Brathwaite CE, Halwan B, Grendell JH, Stavropoulos SN (2021) Peroral endoscopic myotomy: 10-year outcomes from a large, single-center U.S. series with high follow-up completion and comprehensive analysis of long-term efficacy, safety, objective GERD, and endoscopic functional luminal assessment. *Gastrointest Endosc*. 94(5):930-942.

Moonen A, Annese V, Belmans A, Bredenoord AJ, Bruley des Varannes S, Costantini M, Dousset B, Elizalde JI, Fumagalli U, Gaudric M, Merla A, Smout AJ, Tack J, Zaninotto G, Busch OR, Boeckxstaens GE (2016) Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut*. 65(5):732-9.

Müller M, Denzer UW, Kreuser N, Thieme R, Hoffmeister A, Feisthammel J, Niebisch S, Gockel I (2023) Diagnostik von Motilitätsstörungen des Ösophagus – Bedeutung der neuen Chicago-Klassifikation v4.0 [Diagnosis of esophageal motility disorders - Significance of the new Chicago classification v4.0]. *Z Gastroenterol.* 61(3):284-296.

Naik RD, Vaezi MF, Gershon AA, Higginbotham T, Chen JJ, Flores E, Holzman M, Patel D, Gershon MD (2021) Association of Achalasia With Active Varicella Zoster Virus Infection of the Esophagus. *Gastroenterology.* 161(2):719-721.

Nast JF, Berliner C, Rösch T, von Renteln D, Noder T, Schachschal G, Groth S, Ittrich H, Kersten JF, Adam G, Werner YB (2018) Endoscopy versus radiology in post-procedural monitoring after peroral endoscopic myotomy (POEM). *Surg Endosc.* 32(9):3956-3963.

Nullens S, Fockens P, Bredenoord AJ (2021) Long-term outcomes of treatments for achalasia. *Curr Opin Gastroenterol.* 37(4):408-413.

Ortega JA, Madureri V, Perez L (1980) Endoscopic myotomy in the treatment of achalasia. *Gastrointest Endosc.* 26(1):8-10.

Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G, Roman S, Boeckxstaens GE, Fockens P, Langendam MW, Plumb AA, Smout A, Targarona EM, Trukhmanov AS, Weusten B, Bredenoord AJ (2020) European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterol J.* 8(1):13-33.

Pandolfino JE, Gawron AJ (2015) Achalasia: a systematic review. *JAMA.* 313(18):1841-52.

Parsa N, Khashab MA (2018) POEM in the Treatment of Esophageal Disorders. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 16(1):27-40.

Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, Chen J, Cotton PB, Hawes RH, Kalloo AN, Kantsevov SV, Gostout CJ (2007) Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy.* 39(9):761-4.

Ponds FA, Fockens P, Lei A, Neuhaus H, Beyna T, Kandler J, Frieling T, Chiu PWY, Wu JCY, Wong VWY, Costamagna G, Familiari P, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Smout AJPM, Bredenoord AJ (2019) Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilatation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 322(2):134-144.

Ramchandani M, Nageshwar Reddy D, Nabi Z, Chavan R, Bapaye A, Bhatia S, Mehta N, Dhawan P, Chaudhary A, Ghoshal UC, Philip M, Neuhaus H, Deviere J, Inoue H (2018) Management of achalasia cardia: Expert consensus statements. *J Gastroenterol Hepatol.* 33(8):1436-1444.

Raymond L, Lach B, Shamji FM (1999) Inflammatory aetiology of primary oesophageal achalasia: an immunohistochemical and ultrastructural study of Auerbach's plexus. *Histopathology.* 35(5):445-53.

Richter JE, Boeckxstaens GE (2011) Management of achalasia: surgery or pneumatic dilatation. *Gut.* 60(6):869-76.

Richter JE (2020) Tailoring Therapy for Achalasia. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 16(5):249-257.

Rohof WO, Lei A, Boeckxstaens GE (2013) Esophageal stasis on a timed barium esophagogram predicts recurrent symptoms in patients with long-standing achalasia. *Am J Gastroenterol.* 108(1):49-55.

Rohof WOA, Bredenoord AJ (2017) Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. *Curr Gastroenterol Rep.* 19(8):37.

Saleh CMG, Familiari P, Bastiaansen BAJ, Fockens P, Tack J, Boeckxstaens G, Bisschops R, Lei A, Schijven MP, Costamagna JG, Bredenoord AJ (2023) The Efficacy of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilation as Treatment for Patients With Achalasia Suffering From Persistent or Recurrent Symptoms After Laparoscopic Heller Myotomy: A Randomized Clinical Trial. *Gastroenterology.* 164(7):1108-1118.e3.

Sanagapalli S, Sweis R (2017) Achalasia: It Is Not All Black and White. *Curr Gastroenterol Rep.* 19(6):27.

Sawas T, Ravi K, Geno DM, Enders F, Pierce K, Wigle D, Katzka DA (2017) The course of achalasia one to four decades after initial treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 45(4):553-560.

Schlottmann F, Herbella FAM, Patti MG (2022) The Evolution of the Treatment of Esophageal Achalasia: From the Open to the Minimally Invasive Approach. *World J Surg.* 46(7):1522-1526.

Schneider AM, Louie BE, Warren HF, Farivar AS, Schembre DB, Aye RW (2016) A Matched Comparison of Per Oral Endoscopic Myotomy to Laparoscopic Heller Myotomy in the Treatment of Achalasia. *J Gastrointest Surg.* 20(11):1789-1796.

Shiwaku H, Inoue H, Sato H, Onimaru M, Minami H, Tanaka S, Sato C, Ogawa R, Okushima N, Yokomichi H (2020) Peroral endoscopic myotomy for achalasia: a prospective multicenter study in Japan. *Gastrointest Endosc.* 91(5):1037-1044.

Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A (2018) Taschenatlas Physiologie. Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A (Hrg.), 9. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 266-268.

Sinan H, Tatum RP, Soares RV, Martin AV, Pellegrini CA, Oelschlager BK (2011) Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia. *Dis Esophagus.* 24(4):224-8.

Sioulas AD, Malli C, Dimitriadis GD, Triantafyllou K (2015) Self-expandable metal stents for achalasia: Thinking out of the box! *World J Gastrointest Endosc.* 16;7(1):45-52.

Stewart RD, Hawel J, French D, Bethune D, Ellsmere J (2018) S093: pneumatic balloon dilation for palliation of recurrent symptoms of achalasia after esophagomyotomy. *Surg Endosc.* 32(9):4017-4021.

Taft TH, Carlson DA, Triggs J, Craft J, Starkey K, Yadlapati R, Gregory D, Pandolfino JE (2018) Evaluating the reliability and construct validity of the Eckardt symptom score as a measure of achalasia severity. *Neurogastroenterol Motil.* 30(6):e13287.

Vackova Z, Niebisch S, Triantafyllou T, Becker J, Hess T, Kreuser N, Kanoni S, Deloukas P, Schüller V, Heinrichs SK, Thieme R, Nöthen MM, Knapp M, Spicak J, Gockel I, Schumacher J, Theodorou D, Martinek J (2019) First genotype-phenotype study reveals HLA-DQβ1 insertion heterogeneity in high-resolution manometry achalasia subtypes. *United European Gastroenterol J.* 7(1):45-51.

van Hoeij FB, Ponds FA, Werner Y, Sternbach JM, Fockens P, Bastiaansen BA, Smout AJPM, Pandolfino JE, Rösch T, Bredenoord AJ (2018) Management of recurrent symptoms after per-oral endoscopic myotomy in achalasia. *Gastrointest Endosc.* 87(1):95-101.

Watson TJ (2015) Esophagectomy for end-stage achalasia. *World J Surg.* 39(7):1634-41.

Werner YB, Costamagna G, Swanström LL, von Renteln D, Familiari P, Sharata AM, Noder T, Schachschal G, Kersten JF, Rösch T (2016) Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years. *Gut.* 65(6):899-906.

Werner YB, Hakanson B, Martinek J, Repici A, von Rahden BHA, Bredenoord AJ, Bisschops R, Messmann H, Vollberg MC, Noder T, Kersten JF, Mann O, Izbicki J, Pazdro A, Fumagalli U, Rosati R, Germer CT, Schijven MP, Emmermann A, von Renteln D, Fockens P, Boeckxstaens G, Rösch T (2019) Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia. *N Engl J Med.* 381(23):2219-2229.

Weiner, R (2014) Ernst Heller und die Myotomie. *Chirurg* 85, 1016–1022.

usz.ch (2022) ohne Verfasser, Endo- und EsoFlip. [Online im Internet] URL: <https://www.usz.ch/fachbereich/gastroenterologie-und-hepatologie/angebot/endo-und-esoflip-functional-lumen-imaging-probe> [Abgerufen am 10.10.2022, 10:23].

Xie J, Vatsan MS, Gangemi A (2021) Laparoscopic versus robotic-assisted Heller myotomy for the treatment of achalasia: A systematic review with meta-analysis. *Int J Med Robot.* 17(4):e2253.

Yadlapati R, Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ (2021a) What is new in Chicago Classification version 4.0? *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Jan;33(1):e14053.

Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, Babaei A, Mittal RK, Rommel N, Savarino E, Sifrim D, Smout A, Vaezi MF, Zerbib F, Akiyama J, Bhatia S, Bor S, Carlson DA, Chen JW, Cisternas D, Cock C, Coss-Adame E, de Bortoli N, Defilippi C, Fass R, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Hani A, Hebbard GS, Wook Jung K, Katz

P, Katzka DA, Khan A, Kohn GP, Lazarescu A, Lengliner J, Mittal SK, Omari T, Park MI, Penagini R, Pohl D, Richter JE, Serra J, Sweis R, Tack J, Tatum RP, Tutuian R, Vela MF, Wong RK, Wu JC, Xiao Y, Pandolfino JE (2021b) Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil.* 33(1):e14058.

Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, Costantini M, Ferguson MK, Pandolfino JE, Patti MG, Ribeiro U Jr, Richter J, Swanstrom L, Tack J, Triadafilopoulos G, Markar SR, Salvador R, Faccio L, Andreollo NA, Cecconello I, Costamagna G, da Rocha JRM, Hungness ES, Fisichella PM, Fuchs KH, Gockel I, Gurski R, Gyawali CP, Herbella FAM, Holloway RH, Hongo M, Jobe BA, Kahrilas PJ, Katzka DA, Dua KS, Liu D, Moonen A, Nasi A, Pasricha PJ, Penagini R, Perretta S, Sallum RAA, Sarnelli G, Savarino E, Schlottmann F, Sifrim D, Soper N, Tatum RP, Vaezi MF, van Herwaarden-Lindeboom M, Vanuytsel T, Vela MF, Watson DI, Zerbib F, Gittens S, Pontillo C, Vermigli S, Inama D, Low DE (2018) The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus.* 31(9).

Zoller T, Parisi S, Stegemann M (2019) Aktuelles zur Chagas-Krankheit und das deutsche Chagas-Netzwerk ELCiD. [Online im Internet.] <https://www.charite-inflab.de/wp-content/uploads/2019/02/Chagas-ELDiD-Zoller-Parisi-Stegemann.pdf> [Abgerufen am 29.9.2022, 14:24].

## 12. Anhang – GIQLI-Fragebogen

Endoscopy versus Laparoscopic Myotomy for Treatment of Idiopathic Achalasia: A Randomized, Controlled Trial

patient ID: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

please check:  baseline  3 months  2 years  5 years

---

Studie: LHM versus POEM in der Achalasie-Therapie

### CRF 2 gastrointestinaler LQ-Fragebogen

1. Codierung

zum Verbleib im Zentrum

name : \_\_\_\_\_

birth date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (DD/MM/YY)

patient ID \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

center code patient code

*Wird von der Klinik ausgefüllt*  
Beste Möglichkeit: 4 Punkte  
Schlechteste Möglichkeit: 0 Punkte  
GIQLI Score: Summe der Punkte

Datenerhebung durch: \_\_\_\_\_

patient ID: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

please check:  baseline  3 months  2 years  5 years

---

2. Datenerhebung

Für zentrale Auswertung bitte faxen an: + 49 40 / 7410 40088 Studienzentrum Hamburg

## Lebensqualitäts - Fragebogen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Der folgende Fragebogen soll über Ihren aktuellen Gesundheitszustand vor und nach der Behandlung Aufschluss geben. Der Fragebogen wird sowohl vor, als auch nach der Therapie ausgefüllt. Durch Ihre Antworten können wir Ihr Befinden und die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten besser einschätzen. Alle Angaben werden vertraulich behandelt.

Wählen Sie für jede Frage diejenige Antwort aus, die am meisten auf Sie zutrifft, und kreuzen sie an. Ausschlaggebend ist Ihr derzeitiges Befinden.

Datum: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ (TTMMJJJJ)

1. Wie häufig in den letzten 2 Wochen hatten Sie Schmerzen im Bauch?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
2. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
3. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich belästigt durch Blähungen oder das Gefühl, zuviel Luft im Bauch zu haben?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
4. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Windabgang gestört?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
5. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Rülpsen oder Aufstoßen belästigt?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie

patient ID: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

please check:  baseline  3 months  2 years  5 years

---

6. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie auffallende Magen- oder Dickdarmgeräusche?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
7. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch häufigen Stuhlgang gestört?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
8. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie Spaß und Freude am Essen?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
9. Wie oft haben Sie bedingt durch Ihre Erkrankung auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten müssen?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
10. Wie sind Sie während der letzten 2 Wochen mit dem alltäglichen Stress fertig geworden?  
 sehr schlecht  schlecht  mäßig  gut  sehr gut
11. Wie oft in den letzten 2 Wochen waren Sie traurig darüber, dass Sie krank sind?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
12. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
13. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie mit Ihrem Leben allgemein zufrieden?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
14. Wie häufig waren Sie in den letzten 2 Wochen frustriert über Ihre Erkrankung?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
15. Wie häufig in den letzten 2 Wochen haben Sie sich müde oder abgespannt gefühlt?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
16. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unwohl gefühlt?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie

patient ID: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

please check:  baseline  3 months  2 years  5 years

---

17. Wie oft während der letzten Woche (1 Woche!) sind Sie nachts aufgewacht?  
 jede Nacht  5-6 Nächte  3-4 Nächte  1-2 Nächte  nie
18. In welchem Maß hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehens geführt?  
 sehr stark  stark  mäßig  wenig  überhaupt nicht
19. Wie sehr hat sich, bedingt durch die Erkrankung, Ihr allgemeiner Kräftezustand verschlechtert?  
 sehr stark  stark  mäßig  wenig  überhaupt nicht
20. Wie sehr haben Sie, bedingt durch Ihre Erkrankung, Ihre Ausdauer verloren?  
 sehr stark  stark  mäßig  wenig  überhaupt nicht
21. Wie sehr haben Sie durch Ihre Erkrankung Ihre Fitness verloren?  
 sehr stark  stark  mäßig  wenig  überhaupt nicht
22. Haben Sie Ihre normalen Alltagsaktivitäten (z. B. Beruf, Schule, Haushalt) während der letzten 2 Wochen fortführen können?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
23. Haben Sie während der letzten 2 Wochen Ihre normalen Freizeitaktivitäten (Sport, Hobby u.s.w.) fortführen können?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
24. Haben Sie sich während der letzten 2 Wochen durch die medizinische Behandlung sehr beeinträchtigt gefühlt?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
25. In welchem Ausmaß hat sich das Verhältnis zu Ihnen nahestehenden Personen durch Ihre Erkrankung verändert?  
 sehr stark  stark  mäßig  wenig  überhaupt nicht
26. In welchem Ausmaß ist Ihr Sexualleben durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt?  
 sehr stark  stark  mäßig  wenig  überhaupt nicht
27. Haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch Hochlaufen von Flüssigkeit oder Nahrung in den Mund beeinträchtigt gefühlt?  
 sehr stark  stark  mäßig  wenig  überhaupt nicht

patient ID: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

please check:  baseline  3 months  2 years  5 years

---

28. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Ihre langsame Essgeschwindigkeit beeinträchtigt gefühlt?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
29. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Beschwerden beim Schlucken Ihrer Nahrung beeinträchtigt gefühlt?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
30. Wie oft in den letzten 2 Wochen wurden Sie durch dringenden Stuhlgang belästigt?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
31. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Durchfall Sie belästigt?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
32. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Verstopfung Sie belästigt?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
33. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Übelkeit beeinträchtigt gefühlt?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
34. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Blut im Stuhlgang Sie beunruhigt?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
35. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Sodbrennen gestört?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie
36. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch ungewollten Stuhlabgang gestört?  
 die ganze Zeit  meistens  hin und wieder  selten  nie

**Vielen Dank für Ihre Mithilfe!**  
**Ihr Studenteam**

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Prüfarzt

### **13. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Schreiben meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Thomas Rösch für seine Unterstützung in meinem Promotionsvorhaben und die Überlassung eines so spannenden Themas, sowie die immer freundliche und schnelle Hilfe beim Verfassen der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Ruppenthal bedanken, die mich als Study Nurse mit offenen Armen in Ihrem Büro aufnahm und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein spezieller und auch ganz herzlicher Dank gilt Dr. Fadi Younis, der mich bei der Bewältigung der Zahlen unterstützt hat. Ich danke ihm sehr dafür und freue mich ihn und seine wunderbare Familie kennengelernt zu haben.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Kindern und meinem Mann für ihre Geduld, ihr Verständnis und einfach alles. Für jeden Becher Kaffee, jedes kleine Briefchen oder Bild zwischendurch und jede ruhige Minute, in der ich schreiben durfte, obwohl gerade ganz viel zu erzählen gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich meinem Opa danken, der als „internistisches Polytrauma“ leider stets wusste, was wirklich wichtig im Leben ist. Er hat mein Interesse für die Medizin geweckt – ohne ihn wäre ich vermutlich nie Krankenschwester und Ärztin geworden.

## **14. Lebenslauf**

Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## **15. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....