

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Retrospektive Analyse interventionell-operativer Therapieverfahren und
deren Outcome bei Achalasiepatienten**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med. (doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der Otto - von - Guericke - Universität Magdeburg



vorgelegt von Pauline Reckert

aus Bad Ems

Magdeburg 2024

Bibliografische Beschreibung

Reckert, Pauline: Retrospektive Analyse interventionell-operativer Therapieverfahren und deren Outcome bei Achalasiepatienten, 2024 - 73 Bl., 14 Abb., 7 Tab., 4 Anl.

Kurzreferat:

Die Achalasie ist die häufigste Ösophagusmotilitätsstörung und geht mit Symptomen der Dysphagie einher. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine gestörte Funktion des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) und eine abnorme tubuläre Peristaltik. Achalasiepatienten können aufgrund dysphagischer Beschwerden und einem langen diagnostischen Fenster in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sein. Ziele dieser Arbeit sind die Erfassung des diagnostischen Fensters, der krankheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Therapieansprechens nach pneumatischer Dilatation (PD), laparoskopischer Heller Myotomie mit Fundoplikatio (LHM) und peroraler endoskopischer Myotomie (POEM). Ein qualitatives Therapieansprechen wurde definiert durch einen Eckardt-Score (ES) ≤ 3 . Zur Beurteilung des quantitativen Therapieansprechens wurde die relative Eckardt-Score Differenz (rES-D) berechnet, die die postinterventionelle Veränderung des ES relativ zum Ausgangswert darstellt. Die untersuchte Patientenkohorte (n=46) wurde in Altersgruppen <65 Jahre (n=32) und ≥ 65 Jahre (n=14) unterteilt. Die mittlere Dauer des diagnostischen Fensters betrug 69.1 ± 125.6 Monate. Bezogen auf die Ausgangssymptomatik fand sich eine moderate inverse Korrelation zwischen Patientenalter und ES vor Therapie (Spearman's $\rho = -0,314$). So wiesen Patienten ≥ 65 Jahre vor Therapie eine signifikant geringere Symptomlast auf als Patienten <65 Jahre ($p = 0.01$). 21/46 (46%) der Patienten hatten ein Therapieansprechen nach einer Intervention bzw. Operation, 32/46 (70%) nach einer zweiten und 33/46 (72%) nach einer dritten Intervention bzw. Operation. Ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf das qualitative Therapieansprechen gemessen am ES bestand zwischen den drei Therapieverfahren nicht ($p > 0.05$). Patienten mit Achalasie-Typ II verzeichneten signifikant häufiger ein qualitatives Therapieansprechen ($p = 0.03$). Das quantitative Therapieansprechen, gemessen an der rES-D, war unter allen Achalasiepatienten jeden Alters und Achalasie-Typs nach PD, LHM oder POEM vergleichbar ($p > 0.05$). Die subjektive krankheitsbezogene Angst, der krankheitsbezogene Leidensdruck sowie alltägliche Einschränkungen aufgrund der Erkrankung waren postinterventionell signifikant gebessert ($p < 0.001$).

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Anlagenverzeichnis	IV

1. EINFÜHRUNG

1.1	Achalasie	1
1.1.1	Epidemiologie	2
1.1.2	Symptome	3
1.1.3	Diagnostik	4
1.1.4	Chicago-Klassifikation	7
1.1.5	Eckardt-Score und Achalasie-spezifische Lebensqualität	9
1.2	Therapieverfahren	11
1.3	Fragestellung und Ziel der Arbeit	13

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1	Studiendesign	14
2.2	Patientenrekrutierung	15
2.2.1	Patientenfragebogen und erhobene Merkmale	15
2.3	Definition Therapieansprechen	16
2.3.1	ES als Parameter des qualitativen Therapieansprechens	16
2.3.2	rES-D als Parameter des quantitativen Therapieansprechens	16
2.4	Statistik	18

3. ERGEBNISSE

3.1	Patientenkollektiv	19
3.2	Diagnostisches Fenster	21
3.3	Achalasie-Typ und Patientenalter	22
3.4	Erstinterventionen und Therapieansprechen	22
3.5	weiteren Interventionen	23
3.6	Komplikationen, postinterventionelle Symptome und Lebensqualität	30

4. DISKUSSION

4.1	Diagnostisches Fenster bei Achalasie	34
4.2	Therapieansprechen, Komplikationen und Lebensqualität	35
4.3	Entartungsrisiko bei Achalasie	40
4.4	Limitationen und Ausblick der Arbeit	41

5. ZUSAMMENFASSUNG	44
6. LITERATURVERZEICHNIS	45-50
Danksagungen	51
Ehrenerklärung	52
Lebenslauf	53
Anlage 1 Patienteninformation und Einwilligungserklärung	54
Anlage 2 Anschreiben	55
Anlage 3 Veröffentlichung	56
Anlage 4 Fragebogen	57-64

I Abkürzungsverzeichnis

ACG	American College of Gastroenterology
ASQ	Achalasia-Specific-quality-of-life-Questionnaire
BTI	Botulinum Toxin Injection
CC	Chicago Classification
DRG	Diagnosis Related Groups
ED	Erstdiagnose
EGJ	Esophageal-Gastral-Junction
EoE	Eosinophile Ösophagitis
ES	Eckardt-Score
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
GIQLI	Gastrointestinal-Quality-of-Life-Index
HRM	High-Resolution-Manometrie
HRQoL	Health-Related-Quality-of-Life
HSV	Herpes-Simplex-Virus
IQR	Inter Quartile Range
IRP	Integrated Relaxation Pressure
ISDE	International Society for Diseases of the Esophagus
KI	Konfidenzintervall
LHM	Laparoskopische Heller Myotomie
MW	Mittelwert
NO	Nitric oxide, Stickstoffmonoxid
OP	Operation
OÖS	oberer Ösophagusphinkter
UÖS	unterer Ösophagusphinkter
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PD	Pneumatische Dilatation
POEM	Perorale Endoskopische Myotomie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PSI	Pound-force per square inch
rES-D	relative Eckardt-Score Differenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
TBE	Timed Barium Esophagogram

II **Abbildungsverzeichnis**

1.	Physiologischer Schluckakt in der HRM	7
2.	Achalasie-Typ I in der HRM	7
3.	Achalasie-Typ II in der HRM	8
4.	Achalasie-Typ III in der HRM	8
5.	Übersicht der rekrutierten Studienpopulation	20
6.	Übersicht über die Erstinterventionen und Folgeinterventionen	24
7.	Übersicht über die Interventionen in Abhängigkeit des Achalasia-Typs	25
8.	Therapieansprechen nach Anzahl der Interventionen	26
9.	Individuelle ES-Veränderung	28
10.	rES-D in Relation zum Alter und der letzten Intervention	29
11.	Patienten mit Achalasiesymptomen vor und nach Therapie in %	31
12.	Patienten mit Dysphagie vor und nach Therapie in %	31
13.	Anteil der Schweregrade/Clinical Stage vor und nach Therapie in %	32
14.	Subjektives Empfinden vor und nach Therapie in %	33

III Tabellenverzeichnis

1.	Komponenten des Eckardt-Scores	9
2.	Schweregrade / Clinical Stage	9
3.	Therapieansprechen und rES-D	17
4.	Charakterisierung des Patientenkollektivs	21
5.	Übersicht über die Erstinterventionen	22
6.	Übersicht über die Letztinterventionen	27
7.	ES und rES-D der Letztintervention	27

IV Anlagenverzeichnis

1.	Patienteninformation und Einwilligungserklärung	54
2.	Anschreiben	55
3.	Veröffentlichung	56
4.	Fragebogen	57-64

1. EINFÜHRUNG

1.1 Achalasie

Die Achalasie (aus dem griechischen achalasis = „fehlendes Erschlaffen“) ist eine Motilitätsstörung des Ösophagus. Eine unvollständige Relaxation des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) mit erhöhtem Ruhedruck sowie eine gestörte tubuläre Peristaltik sind für die Erkrankung charakteristisch (Allescher et al., 2020). Die Folge ist, dass die oral aufgenommene Nahrung nur inkomplett in den Magen übertritt und häufig im Ösophagus retiniert wird. Erstmals wurde die Erkrankung 1674 durch Sir Thomas Willis beschrieben (Boeckstaens et al., 2014) und wird auch in der aktuellen 4. Version der Chicago-Klassifikation der Ösophagusmotilitätsstörungen als eigenständige Entität gelistet (Yadlapati et al., 2021).

Anatomische und pathophysiologische Veränderungen

Der Ösophagus zeigt die gleichen anatomischen Strukturen im Wandaufbau wie die übrigen Hohlorgane des Verdauungskanal. Unterteilt werden vom sternförmigen Lumen ausgehend die Tunica mucosa, die Tela submucosa und die Lamina muscularis, die aus einer inneren Ringmuskelschicht und einer äußeren Längsmuskelschicht besteht. Die Tunica adventitia umgibt die Speiseröhre im thorakalen Teil, die Tunica serosa im abdominalen Teil. Zwischen den beiden Muskelschichten der Lamina muscularis liegt der myenterische Plexus, auch Auerbach-Plexus genannt. Er ist Teil des enterischen Nervensystems und koordiniert, über postganglionäre stimulierende und hemmende Neuronen, die tubuläre Peristaltik und die Relaxation des oberen und unteren Ösophagussphinkters (Furuzawa-Carballeda et al., 2016). Bei der Achalasie degenerieren insbesondere die inhibitorischen, NO-freisetzenden Ganglienzellen, wodurch es zu einem Ungleichgewicht zugunsten von stimulierenden, Acetylcholin-freisetzenden Neuronen kommt. Ein erhöhter Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters und eine abnorme Peristaltik der tubulären Speiseröhre mit gehinderter Passage von flüssiger und fester Nahrung sind die Folgen (Farrokhi & Vaezi, 2007; Furuzawa-Carballeda et al., 2016).

Die Ätiologie der primären (idiopathischen) Achalasie ist nicht vollständig geklärt und weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Es werden postinfektiöse und entzündliche Prozesse diskutiert, sowie auch genetische und autoimmune Komponenten vermutet (Furuzawa-Carballeda et al., 2016; Allescher et al., 2020). Auch der Einfluss einer persistierenden Infektion

mit dem neurotrophen HSV-1 wird als ein möglicher Faktor bei der Entstehung einer Achalasie diskutiert (Boeckxstaens, 2008).

Die sekundäre Achalasie entsteht durch Erkrankungen wie das Ösophaguskarzinom oder die Chagas-Krankheit und wird auch als Pseudoachalasie bezeichnet (Junginger et al., 1996). Gelegentlich tritt die Achalasie im Rahmen syndromaler Erkrankungen auf. Das Triple-A-Syndrom, auch Allgrove-Syndrom genannt, ist ein Beispiel und umfasst die Achalasie, Alakrimie und adrenale Insuffizienz und wird autosomal rezessiv vererbt (Menon et al., 2008).

Zudem kann es bei dauerhafter Einnahme von Opioiden zu einer Opioid-induzierten Motilitätsstörung der Speiseröhre kommen, die spastische und krampfartige Beschwerden hervorruft und klinisch dem Bild einer Achalasie-Typ II oder III ähnelt (Kim & Jung, 2019).

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der Achalasie beträgt ungefähr 1 pro 100.000 Einwohner/Jahr und zählt somit zu den seltenen Erkrankungen. Die Prävalenz beträgt etwa 1/10.000 Einwohner (Farrokhi & Vaezi, 2007, Allescher et al., 2020).

Zhou et al. postulierten, dass aufgrund der vermehrten Verwendung der High-Resolution-Manometrie (HRM), der Etablierung der Chicago-Klassifikation (CC) sowie einer erhöhten Aufmerksamkeit für die Achalasie, die Erkrankung in den letzten zehn Jahren zunehmend und möglicherweise früher diagnostiziert wurde (Zhou et al., 2021).

Alle Altersgruppen können bei der Achalasie betroffen sein. Der typische Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr. Die Erkrankung tritt bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich häufig auf und zeigt keine Prädilektion einer bestimmten ethnischen Gruppe (Vaezi et al., 2020).

1.1.2 Symptome

Die Achalasie ist durch dysphagische Beschwerden für feste, sowie bei fortgeschrittener Erkrankungsdauer auch für flüssige Speisen, gekennzeichnet. Zudem können Patienten unter Regurgitation von unverdauter Nahrung sowie an krampfartigen retrosternalen Schmerzen leiden. Bei Patienten mit einer Achalasie-Typ III treten retrosternale Schmerzen, bedingt durch autonome spastische Kontraktionen der Speiseröhre, häufiger auf (Boeckxstaens et al., 2014). Gelegentlich kommt es bei Achalasiepatienten durch eine verminderte Nahrungsaufnahme sowie Erbrechen zu einem Gewichtsverlust. Typischerweise verlieren die Patienten das Gewicht, selten mehr als 10% des Körpergewichts, über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren (Gockel et al., 2012).

In der aktuellen Achalasie Leitlinie des American College of Gastroenterology (ACG) wird angegeben, dass 27 – 42% der Achalasiepatienten unter Sodbrennen leiden (Vaezi et al., 2020). Die Symptomatik des Sodbrennens ist möglicherweise eher durch eine intraluminale Stase der Nahrungsmittel mit Fermentations- und Gärungsprozessen als durch eine typische Refluxerkrankung bedingt (Fisichella et al., 2008). Dies führt häufig zur Verdachtsdiagnose einer gastroösophagealen Refluxerkrankung gefolgt von der Einleitung einer Protonenpumpeninhibitor (PPI) Therapie. Die Diagnose der Achalasie wird häufig deutlich verzögert und oft erst bei Symptompersistenz- und Progredienz gestellt (Vaezi et al., 2020).

Die Aspiration von Speiseresten stellt eine Komplikation der Achalasie dar. Sie führt bei 7 – 8% der Patienten zu rezidivierenden bronchopulmonalen Infektionen und Pneumonien. Chronische Mikroaspirationen können zu dauerhaften pulmonalen Funktionseinschränkungen führen (Gockel et al., 2012). Weiterhin begünstigt die ösophageale Speiseretention eine Infektion mit Sprosspilzen, so dass eine Candida-Ösophagitis bei Achalasiepatienten auftreten kann (Farrokhi & Vaezi, 2007).

Neben den physischen Beschwerden hat eine Achalasieerkrankung auch negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit. Dies zeigte eine retrospektive Fall-Kontroll- und Kohortenstudie von Loosen et al. So fand sich ein Jahr nach der Diagnosestellung Achalasie ein signifikant höherer Anteil neu diagnostizierter Depressionen bei Achalasiepatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Langanhaltende Symptome wurden als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression beschrieben (Loosen et al., 2021). Auch

wenn in dieser Studie kein kausaler Zusammenhang gestellt werden konnte zeigte sich, dass die Lebensqualität von Achalasiepatienten mitunter durch Entwicklung psychischer Erkrankungen negativ beeinflusst wird.

1.1.3 Diagnostik

Eine detaillierte Anamneseerhebung ist ein wichtiger Bestandteil zur differentialdiagnostischen Abklärung von Patienten mit dysphagischen Beschwerden. Die High-Resolution-Manometrie (HRM) stellt den diagnostischen Goldstandard bei der Achalasie dar (Vaezi et al., 2020; Yadlapati et al., 2021).

Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD)

Die ÖGD stellt die primäre Diagnostik zur Abklärung einer Dysphagie dar. Hierbei können strukturelle Engstellen, z.B. hervorgerufen durch Tumore oder Strikturen, dargestellt werden. Mit Hilfe der ÖGD kann eine Achalasie nicht sicher diagnostiziert werden, jedoch finden sich indirekte Hinweise. So lässt sich beim Vorliegen einer Achalasie der gastroösophageale Übergang oft mit einem spürbar federndem Widerstand passieren. Zusätzlich findet sich typischerweise ein dilatierter aperistaltischer Ösophagus. Retention von Speichel- und Speisereste können eine mechanischen Reizung mit Rötungen, Entzündungen und Ulzerationen hervorrufen und zu einer Retentionsösophagitis führen (Chrystoja et al., 2016, Allescher et al., 2020). Während der Endoskopie zeigt sich oftmals, auch nach eingehaltener Nahrungskarenz, ein mit Speiseresten behafteter Ösophagus, was eine erhöhte Aspirationsgefahr in sich birgt und zu einem Abbruch der Untersuchung führen kann. Ein endoskopischer Normalbefund wird bei etwa 50% der Achalasiepatienten beschrieben (Rosien, U. 2021).

Eine bioptische Sicherung endoskopisch auffälliger Läsionen ist zum Ausschluss eines Karzinoms obligat. Es sollte zudem mittels gewonnener Stufenbiopsien histologisch eine eosinophile Ösophagitis (EoE) ausgeschlossen werden, da die Erkrankung differentialdiagnostisch bei dysphagischen Beschwerden in Betracht gezogen werden muss (W. O. A. Rohof & Bredenoord, 2017, Madisch et al., 2023).

High-Resolution-Manometrie (HRM)

Die High-Resolution-Manometrie (HRM) ist der Goldstandard zur Diagnosestellung einer Achalasie und ist sensitiver als die ÖGD, die röntgenologische Breischluckuntersuchung oder die konventionelle Manometrie (El-Takli et al., 2006; W. O. A. Rohof & Bredenoord, 2017; Nijhuis et al., 2020). Die International HRM Working Group hat erstmals 2009 die Chicago-Klassifikation (CC) publiziert, um einen internationalen Standard in der Auswertung der HRM-Befunde zu etablieren. Zudem wurde ein standardisiertes Protokoll erarbeitet, um einen einheitlichen Ablauf der Untersuchung zu bedingen. Die CC soll die Auswertung der HRM-Ergebnisse erleichtern und vereinheitlichen, um die verschiedenen Motilitätsstörungen des Ösophagus möglichst genau zu differenzieren (Yadlapati et al., 2021). Bei der HRM wird eine Sonde transnasal bis in den proximalen Magen vorgeschoben und nasal fixiert. Eine HRM-Sonde besitzt 36 Drucksensoren in einem Abstand von ca. 1 cm, die die Druckverhältnisse im gesamten Ösophagus während des Schluckaktes messen. Der Patient absolviert 10 Nassschlucke in jeweils liegender und aufrechter Position. Das Muster der tubulären Peristaltik wird aufgezeichnet und die Druckverhältnisse des oberen und unteren Ösophagussphinkters (OÖS, UÖS) in Beziehung zum Schluckakt ermittelt (Allescher et al., 2020). Kennziffer hierbei ist der IRP (Integrated Relaxation Pressure), ein Integral, das den mittleren Druck des UÖS innerhalb von 4 Sekunden ab begonnener Schluckakt widerspiegelt (Boeckxstaens et al., 2014). Auch kann mittels vieler rasch aufeinander folgender Schlucke („multiple-rapid-swallows“ oder einer „rapid drinking challenge“) und einer zusätzlichen Messung beim Schlucken fester Nahrung (z.B. Reis) die Relaxation des UÖS genauer beurteilt werden (Allescher et al., 2020; Yadlapati et al., 2021). Bei der Achalasie zeigt sich in der Drucktopografie der HRM eine abnorme tubuläre Peristaltik und ein UÖS mit erhöhtem Ruhedruck (IRP >15mmHg). Mittels der HRM können die drei Subtypen der Achalasie differenziert werden (siehe unter 1.1.4). Neben der Achalasie können Abflussbehinderungen im Bereich des ösophagogastralen Übergangs, wie eine Hiatushernie, eine peptische Stenose oder eine zu enge Fundoplikatio-Manschette, dysphagische Beschwerden verursachen und mit einem erhöhten IRP einhergehen. Es zeigt sich dabei jedoch meist eine erhaltene tubuläre Peristaltik (Rosien, U. 2021).

Obwohl der Goldstandard der Diagnosestellung die HRM ist, wird diese nicht regelhaft angewandt. In einer Studie von Niebisch et al. wurden 527 Achalasiepatienten untersucht und

festgestellt, dass nur bei etwa 70% der Patienten eine HRM durchgeführt wurde. 94% erhielten eine ÖGD und 89% der Patienten eine Untersuchung mittels Röntgenbreischluck. 59% der Patienten erhielten alle drei Untersuchungen. Die relativ niedrige Rate an durchgeführten HRM als eigentlicher Goldstandard zur Diagnosestellung könnte durch fehlende ärztliche Kenntnisse über das Verfahren oder aber auch durch wirtschaftliche Faktoren wie das DRG-Abrechnungssystem zu erklären sein (Niebisch et al., 2017).

Röntgenologische Darstellung

Mittels Breischluckuntersuchung kann nach oraler Aufnahme eines kontrastmittelhaltigen Speisebreis röntgenologisch die Speiseröhrenmorphologie und der dynamische Schluckakt mit Passage beurteilt werden. Eine verzögerte Passage des Kontrastmittels über den ösophagogastralen Übergang kann bei Speiseröhrenentleerungsstörungen mit einer Spiegelbildung in der distalen Speiseröhre dargestellt werden (Von Rahden et al., 2014).

Bei der timed barium esophagogram (TBE) Untersuchung werden in der 0.,1.,2. und 5. Minute nach dem Schlucken einer bestimmten Menge bariumhaltigen Kontrastmittels Röntgenaufnahmen gemacht, um die Entleerung der Speiseröhre darzustellen. Der Ösophagus entleert sich üblicherweise innerhalb von zwei Minuten. Bei Achalasiepatienten verbleibt das Kontrastmittel häufig länger im distalen Ösophagus, welches in einer TBE-Aufnahme nach 5 Minuten zu sehen ist. Diese Untersuchungsmethode wird gelegentlich angewandt, um den Therapieeffekt zu evaluieren. Hierbei wird die Höhe, Weite und das Volumen der Breischlucksäule vor- und nach Therapie verglichen (Cappell et al., 2020).

Häufig finden sich röntgenologisch bei fortschreitender Erkrankungsdauer der Achalasie ein dilatierter Ösophagus sowie eine trichterförmige Engstellung der Kardia, die zu einem charakteristischem „Bird’s beak“ oder einer „Sektglasform“ führen (Boeckstaens et al., 2014; Allescher et al., 2020). Gelegentlich sieht man in der Röntgenaufnahme zudem simultane oder tertiäre Kontraktionen als Ausdruck einer ungerichteten Peristaltik der tubulären Speiseröhre. Die Sensitivität der Röntgenbreischluckuntersuchung zur Detektion einer Achalasie beträgt etwa 60% und die Befunde korrelieren nur teilweise mit der berichteten Symptomatik (Rosien, U. 2021). Insbesondere in den frühen Stadien der Erkrankung sieht man radiologisch und endoskopisch häufig noch einen Normalbefund und eine Achalasie kann nicht sicher ausgeschlossen werden (von Rahden et al., 2014).

1.1.4 Chicago-Klassifikation

Die International HRM Working Group hat 2021 die vierte Version der Chicago-Klassifikation (CC) veröffentlicht und unterteilt die Achalasie weiterhin in drei Typen (Yadlapati et al., 2021). Physiologisch ist beim Schluckakt die Öffnung des oberen Ösophagusphinkters mit folgender propulsiver Peristaltik der tubulären Speiseröhre und Erschlaffung und somit Öffnung des unteren Ösophagusphinkters vor Erreichen der Peristaltikwelle (siehe Abbildung 1).

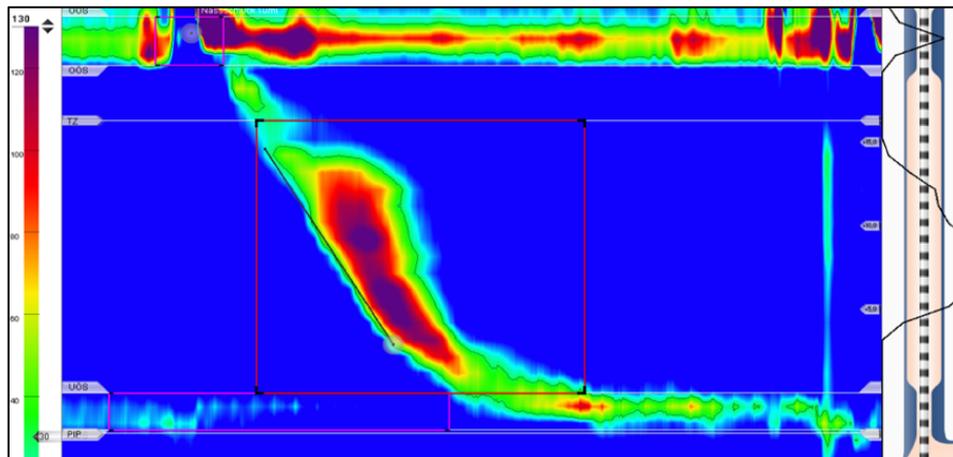


Abb.1 Physiologischer Schluckakt in der HRM, Universitätsklinik Magdeburg

Der Achalasie-Typ I geht mit einem erhöhten IRP und einem amotilen tubulären Ösophagus mit Komplettversagen der Peristaltik einher (Yadlapati et al., 2021).

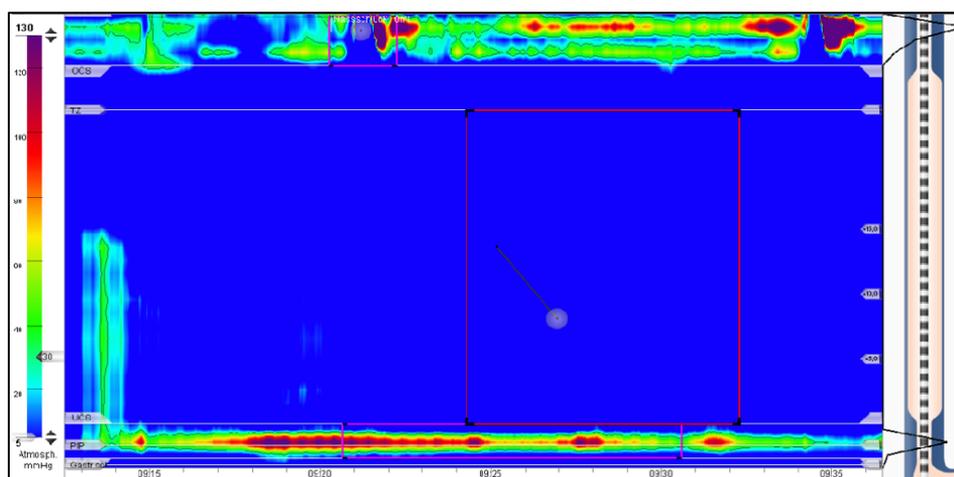


Abb.2 Achalasie-Typ I in der HRM, Universitätsklinik Magdeburg

Der Achalasie-Typ II geht ebenfalls mit einem erhöhten IRP und Versagen der Peristaltik einher und ist zudem charakterisiert durch panösophageale Kontraktionen. Es entsteht ein

Druckaufbau mit „Drucksäulen“ in der gesamten Speisröhre (Yadlapati et al., 2021; Rosien, U. 2021).

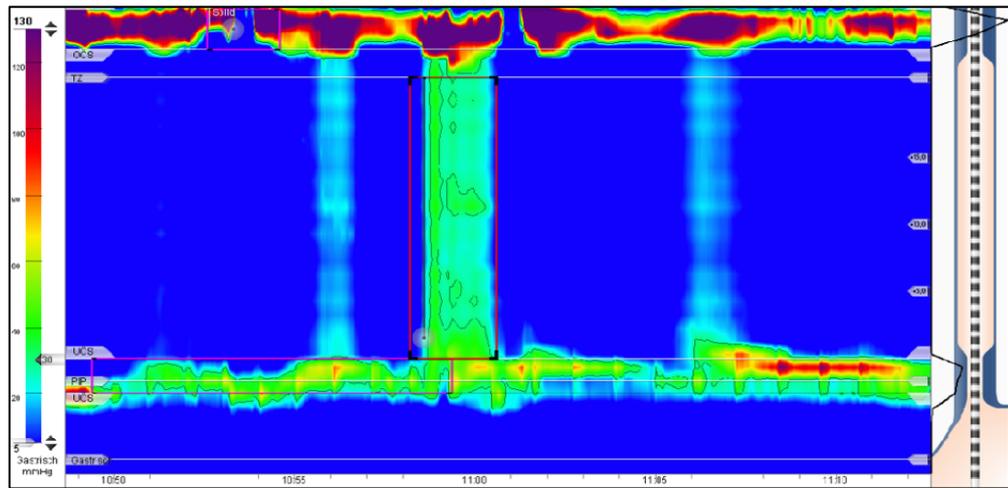


Abb. 3 Achalasie-Typ II in der HRM, Universitätsklinik Magdeburg

Auch der Achalasie-Typ III ist gekennzeichnet durch eine unzureichende Relaxation des unteren Ösophagussphinkters mit erhöhtem IRP. Es bestehen vorzeitige spastische tubuläre Kontraktionen in $\geq 20\%$ der Schluckakte (Yadlapati et al., 2021).

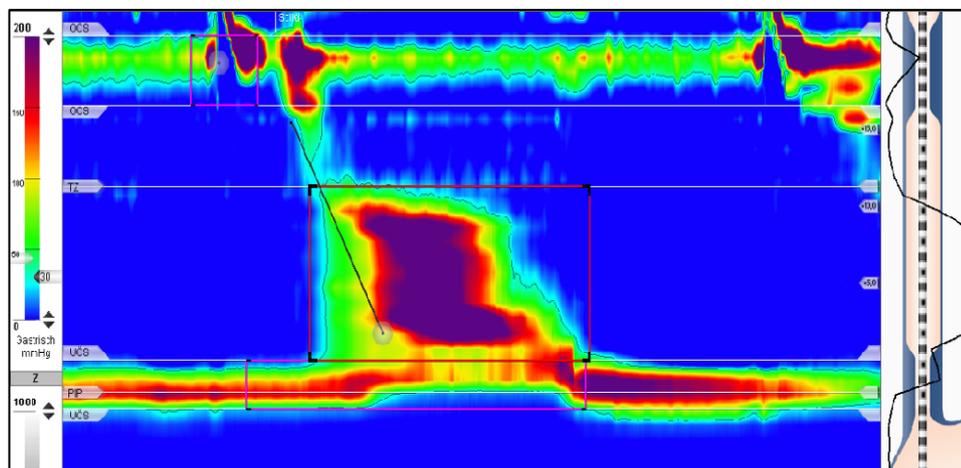


Abb. 4 Achalasie-Typ III in der HRM, Universitätsklinik Magdeburg

1.1.5 Eckardt-Score und Achalasie-spezifische Lebensqualität

Die klassischen Symptome der Achalasie umfassen die Dysphagie, die Regurgitation, den retrosternalen Schmerz und den Gewichtsverlust. Die Symptome können mittels Eckardt-Score (ES) quantifiziert werden. Es kann ein maximaler Score von 12 Punkten erreicht werden. Der ES wurde 1992 erstmalig von Eckardt et al. im Rahmen einer prospektiven Studie erwähnt und wird seitdem häufig als Symptomscore verwendet (Eckardt et al., 1992). Der ES ist trotz häufiger Anwendung als Symptomscore und Instrument zur Erfassung des Behandlungserfolges (Patient-reported outcome measures, PROMs) nicht validiert (Zaninotto et al., 2018).

Symptome	keine	gelegentlich	täglich	bei jedem Essen
Dysphagie	0	1	2	3
Regurgitation	0	1	2	3
Retrosternaler Schmerz	0	1	2	3
Gewichtsverlust in kg	0kg - 0	< 5kg - 1	5-10kg - 2	>10kg - 3

Tab. 1: Komponenten des Eckardt-Scores

Es können verschiedene Schweregrade (Clinical Stage) aus dem ES errechnet werden (Laurino-Neto et al., 2018).

Eckardt-Score	Clinical Stage
0 – 1	0
2 – 3	1
4 – 6	2
7 – 12	3

Tab. 2: Schweregrade/Clinical Stage

Der ES dient neben der Quantifizierung der Symptomschwere auch der Bewertung des Therapieansprechens. So gilt ein postinterventioneller/postoperativer $ES \leq 3$ als Therapieansprechen. Bei einem $ES > 3$ wird von einem Rezidiv oder Therapieversagen

ausgegangen (Slone et al., 2021). Die aktuelle Achalasie Leitlinie der internationalen Gesellschaft für Erkrankungen der Speiseröhre (ISDE) empfiehlt den ES bei Diagnosestellung und im postinterventionellen Follow-up zu erheben (Zaninotto et al., 2018).

Das Achalasia-Severity-Questionnaire (ASQ) von Urbach et al. ist ein validiertes und evaluiertes Instrument und umfasst zehn Fragen zu Symptomen und Essgewohnheiten von Achalasiepatienten. Es misst die Achalasie spezifische Krankheitslast. Veränderungen des Essverhaltens wie Verzicht auf bestimmte Lebensmittel, Probleme beim Schlucken von Flüssigkeiten, rohem Gemüse oder Obst, sowie Nachtrinken zur Verbesserung des Schluckaktes werden erfragt. Zudem wird nach Odynophagie, Sodbrennen, dem subjektiven Empfinden bei Nahrungsaufnahme und der individuellen krankheitsbezogenen Zufriedenheit sowie Lebensqualität gefragt (Urbach et al., 2005; Slone et al., 2021).

Die Zuverlässigkeit und Aussagekraft des ES und des ASQ in Hinblick auf ein Therapieansprechen nach pneumatischer Dilatation und laparoskopischer Myotomie wurde von Slone et al. untersucht. Es zeigte sich, dass sowohl der ES als auch das ASQ zuverlässige Instrumente sind, um ein Therapieansprechen- oder Versagen in einem Nachsorgeintervall von bis zu sieben Jahren nach Intervention zu erfassen. Somit könnte auf postinterventionelle Untersuchungen zur Beurteilung des Erfolges (ÖGD, HRM, Breischluck) verzichtet werden können und nur bei Patienten mit persistierenden Beschwerden oder bei fehlendem Therapieansprechen eine erneute endoskopische oder funktionsdiagnostische Untersuchung durchgeführt werden (Slone et al., 2021).

Der Gastrointestinal-Quality-of-Life-Index (GIQLI) ist ein validierter Fragebogen, welcher 36 Fragen zu allgemeinen Symptomen und Beschwerden einer gastrointestinalen Erkrankung umfasst und die psychologischen, physischen und sozialen Einflüsse einer Erkrankung auf das Wohlbefinden des Patienten erörtert. Die Symptomschwere kann vom Patienten anhand von fünf Schweregraden angegeben werden. Es kann ein maximaler Score von 144 Punkten erreicht werden, je höherer der Score, desto besser ist die Lebensqualität bezogen auf die Erkrankung (Eypasch et al., 1995).

1.2 Therapieverfahren

Es existieren verschiedene Therapieansätze zur Behandlung der Achalasie. Medikamentöse Therapien mit Calciumantagonisten und Nitraten zur Relaxation der glatten Muskulatur und Milderung der Speiseröhrenkrämpfe werden gelegentlich angewandt, haben jedoch ein niedriges Ansprechen, eine hohe Rate an systemischen Nebenwirkungen und häufig eine Toleranzentwicklung (Boeckxstaens et al., 2014). Eine medikamentöse Therapie der Achalasie wird von den europäischen Fachgesellschaften (United European Gastroenterology, European Society of Neurogastroenterology and Motility) nicht empfohlen (Oude Nijhuis et al., 2020). Die amerikanische Leitlinie des ACG empfiehlt auf eine orale medikamentöse Therapie nur bei Patienten zurückzugreifen, die für eine endoskopische oder operative definitive Therapie nicht in Frage kommen und auf eine Botulinum Toxin Injektion (BTI) nicht angesprochen haben (Vaezi et al., 2020).

Die BTI stellt eine weitere Therapieoption der Achalasie dar und beinhaltet die Injektion von 80-100 IU Botulinumtoxin in die vier Quadranten des UÖS. Die Erfolgsrate ist initial ähnlich wie nach einer Ballondilatation, jedoch zeigt sich eine Überlegenheit der Ballondilatation in Hinblick auf die Dauer des anhaltenden Therapieansprechens (Allescher et al., 2001; Leyden et al., 2014). Die BTI wird als Therapieoption für Ältere und Hochrisikopatienten empfohlen (Zaninotto et al., 2018).

Weitere etablierte Verfahren, die als effektiv und relativ sicher gelten, sind die pneumatische Dilatation (PD), die laparoskopische Kardiomyotomie mit (Hemi-) Fundoplikatio (LHM) und die perorale endoskopische Myotomie (POEM) (Oude Nijhuis et al., 2020).

Pneumatische Dilatation

Bei der pneumatischen Dilatation (PD) wird endoskopisch ein Ballon am gastroösophagealen Übergang platziert und bis zu einem Durchmesser von 30mm, 35mm oder 40mm mit Luft gefüllt, was zu einer Aufdehnung und Sprengung der Muskulatur mit konsekutiver Erweiterung des UÖS führt. Eine Komplikation ist die Perforation der Speiseröhre, die in 2-4% der Interventionen auftritt (Rosien, U. 2021). Ungefähr ein Drittel der Patienten hat 4-6 Jahre nach einer PD wiederkehrende Symptome (Zerbib et al., 2006, J. E. Richter, 2020). Einige Faktoren, die ein klinisches Rezidiv begünstigen sind das männliche Geschlecht, ein hoher IRP, ein Alter <40 Jahre sowie die einmalige Dilatation mit einem 30mm Ballon (Vela et al., 2006;

Boeckxstaens et al., 2011; J. E. Richter, 2020). Um die Erfolgsrate einer PD zu steigern wird die Intervention oftmals zweizeitig durchgeführt (Zerbib et al., 2006, Boeckxstaens et al., 2011). Zunächst erfolgt eine erste Dilatation üblicherweise mit einem 30mm Ballon. Bei Symptompersistenz erfolgt in einer weiteren Sitzung die erneute Dilatation mit einem 35mm oder 40mm Ballon. In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse, die 643 Ballondilatationen mit unterschiedlichen Dilatationsprotokollen auswertete, zeigte sich, dass diese Herangehensweise mit der höchsten Erfolgsrate und der größten Sicherheit für die Patienten einhergeht (van Hoeij et al., 2019). Der Inflationsdruck und die Dauer, üblicherweise 10-15 psi (0.7-1 Bar) für 15-60 Sekunden (Vaezi et al., 2020), scheinen, im Gegensatz zur Ballongröße, keinen Einfluss auf das Therapieansprechen oder die Rate an Perforationen zu haben (van Hoeij et al., 2019).

Laparoskopische Myotomie

Die laparoskopische Myotomie nach Heller (LHM) wird in der Regel mit einer (Hemi-) Fundoplikatio durchgeführt, um postoperativ gastroösophagealen Refluxsymptome vorzubeugen. Dabei erfolgt laparoskopisch zunächst die Myotomie des unteren Ösophagussphinkters, anschließend wird der Magenfundus partiell als Manschette um den distalen Ösophagus gelegt. Zu den Komplikationen einer LHM zählen unter anderem die Perforation der Speiseröhre, iatrogene Vagusverletzungen mit der möglichen Folge einer Gastroparese und der gastroösophageale Reflux.

Perorale endoskopische Myotomie

Bei der peroralen endoskopischen Myotomie (POEM), die erstmals 2010 in Japan durch H. Inoue durchgeführt wurde, wird, ähnlich wie bei der chirurgischen Myotomie, die Muskulatur des UÖS gespalten (Inoue et al., 2010). Hierbei erfolgt endoskopisch zunächst eine intraluminale submuköse Tunnelung entlang der Ösophaguswand bis zum gastroösophagealen Übergang. Anschließend werden die Muskelstränge des UÖS gespalten und zuletzt die Ösophagusschleimhaut mittels Clips wieder verschlossen. Die POEM wird insbesondere Patienten mit einer Achalasie-Typ III empfohlen, da neben dem UÖS gezielt weitere spastische Abschnitte der tubulären Speiseröhre gespalten werden können (Vaezi et al., 2020). Komplikationen der POEM umfassen die Perforation der Speiseröhre, der Pneumothorax und der postinterventionelle gastroösophageale Reflux (Cappell et al., 2020).

1.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Diese Arbeit analysiert retrospektiv anhand eines Fragebogens das Outcome interventionell-operativer Therapieverfahren (PD, LHM, POEM) von 46 Achalasiepatienten. Die Patienten sollten die Symptome anhand des ES vor- und nach zuletzt erfolgter Behandlung bewerten und anschließend wurde ermittelt, ob ein qualitatives Therapieansprechen vorlag ($ES \leq 3$). Um das individuelle Therapieansprechen der Patienten genauer zu beurteilen und zu quantifizieren wurde die relative Eckardt-Score Differenz (rES-D) errechnet. Die rES-D stellt die postinterventionelle Veränderung des ES relativ zum ES Ausgangswert dar (siehe unter 2.3.2). Mit der rES-D kann das quantitative Therapieansprechen dargestellt werden und Patienten mit hohem präinterventionellem ES, die klinisch von einer Therapie profitierten jedoch ein formales Therapieansprechen nicht erreicht haben ($ES > 3$), können so erfasst werden. Des Weiteren wurde in dieser Arbeit die Lebensqualität, die bei Achalasiepatienten häufig eingeschränkt ist (Pesce & Sweis, 2021), näher betrachtet und Aspekte, die diese mindern, wurden beleuchtet. Das diagnostische Fenster (Dauer von Symptombeginn bis Diagnosestellung) wurde erfasst und analysiert. Die Rate an Therapieversagen, Komplikationen und postinterventionellen Symptomen wurde ermittelt und vor dem Hintergrund der Lebensqualität der Achalasiepatienten diskutiert.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die Untersuchung erfolgte retrospektiv durch die Analyse vorhandener Patientendaten. Zusätzlich erhielten 92 Achalasiepatienten, die im Zeitraum von 2001-2021 an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Universitätsklinik Magdeburg behandelt wurden, postalisch einen Fragebogen zugesandt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die gesicherte Diagnose der Achalasie mittels Manometrie sowie ein Mindestalter von 18 Jahren galten als Einschlusskriterien. Patienten, die nicht in die Datenanalyse einwilligten, wurden nicht berücksichtigt.

Ethikvotum

Bei der zuständigen Ethikkommission der Universitätsmedizin Magdeburg wurde eine detaillierte Beschreibung der geplanten Studie nach Helsinki Kriterien vorgelegt (World Medical Association, 1964). Unter der Nummer 161/21 wurde das Forschungsvorhaben gestattet.

2.2 Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung erfolgte durch Recherche in den hausintern genutzten Klinikinformationssystemen Medico (Fa. CompuGroup Medical) - und MEDOS (Fa. MEDOS AG) der Universitätsklinik Magdeburg unter den Stichwörtern „Achalasie“, „Dysphagie“, „pneumatische Dilatation“, „Ballondilatation“, „Eckardt-Score“, „laparoskopische Myotomie“ und „Manometrie“.

Die Patientengruppe umfasste 96 Achalasiepatienten, die zwischen 2001 und 2021 an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Universitätsklinik Magdeburg behandelt wurden. Sie wurden telefonisch kontaktiert und gefragt, ob Interesse besteht an der Studie teilzunehmen. Anschließend wurde ihnen postalisch eine Patienteninformation, eine Einverständniserklärung und der Fragebogen zugesandt. Die dabei erhobenen Daten und Patienteninformationen werden gemäß der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) der Europäischen Union verwahrt.

2.2.1 Patientenfragebogen und erhobene Merkmale

Es wurde ein 8-seitiger Fragebogen entworfen, der Fragen in Anlehnung an den ASQ und den GIQLI enthielten (siehe Anlage 4). Die Symptome Dysphagie, Regurgitation, Gewichtsverlust und retrosternale Schmerzen wurden mittels ES vor und nach zuletzt erfolgter Behandlung bewertet. Anhand dessen wurden das quantitative und das qualitative Therapieansprechen ermittelt. Weiterhin wurde nach erfolgter Diagnostik (Endoskopie, Radiologie, Manometrie), Alter bei Symptombeginn und bei Diagnosestellung, Symptomen vor- und nach Therapie, sowie Zeitpunkt, Art und Anzahl der Interventionen mit peri- und postinterventionellen bzw. operativen Komplikationen gefragt. Die Patienten sollten alle bis zum Zeitpunkt der Studie durchgeführten endoskopischen und operativen Interventionen in chronologischer Reihenfolge auflisten. Jede pneumatische Dilatation wurde dabei als eine eigenständige Intervention gezählt. Der Ballondiameter wurde nicht erfasst. Zudem wurde die aktuelle Medikation erhoben. Zur Evaluation der Lebensqualität wurde die persönliche Einschätzung zu alltäglichen Einschränkungen aufgrund der Erkrankung sowie der krankheitsbedingten Angst und dem krankheitsbedingten Leidensdruck erfragt.

2.3 Definition Therapieansprechen

2.3.1 ES als Parameter des qualitativen Therapieansprechens

Der ES dient der Erfassung der Symptomschwere und der Beurteilung des qualitativen Therapieansprechens. Ein Therapieansprechen liegt vor, wenn ein postoperativer bzw. postinterventioneller ES ≤ 3 erreicht wird, ein Therapieansprechen bleibt aus bei einem ES > 3 (siehe unter 1.1.5). Der ES wurde in unserer Arbeit vor und nach zuletzt erfolgter Intervention/OP erhoben.

2.3.2 rES-D als Parameter des quantitativen Therapieansprechens

Weiterhin untersuchten wir wie die Achalasiepatienten in Hinblick auf die Ausprägung der Ausgangssymptomatik von den Therapieverfahren profitierten. Die Differenz zwischen prä- und postinterventionellem ES wurde errechnet (ES prä – ES post). Eine niedrige ES-Differenz konnte dabei jedoch nicht einem Therapieversagen und eine hohe ES-Differenz nicht einem Therapieansprechen gleichgesetzt werden:

Bei einem niedrigem präinterventionellem ES konnte es, trotz niedriger ES-Differenz, zu einem Therapieansprechen kommen:

- Bsp.: ES=5 vor Therapie und ES=2 nach Therapie, ES-Differenz: 3
Nach Definition liegt ein Therapieansprechen vor (ES ≤ 3).

Bei hohem präinterventionellem ES konnte, trotz hoher ES-Differenz, ein formales Therapieansprechen ausbleiben:

- Bsp.: ES=12 vor Therapie und ES=4 nach Therapie, ES-Differenz: 8
Nach Definition wurde kein Therapieansprechen erreicht (ES > 3).

Somit wurde, um die Effektivität eines Therapieverfahrens in Hinblick auf die Schwere der Ausgangssymptomatik zu bewerten, die relative Eckardt-Score Differenz (rES-D) als Parameter eines quantitativen Therapieansprechens errechnet:

$$\frac{(\text{ES nach Therapie} - \text{ES vor Therapie})}{\text{ES vor Therapie}}$$

- Bsp. ES=5 vor Therapie und ES=2 nach Therapie, rES-D: -0.6
- Bsp. ES=12 vor Therapie und ES=4 nach Therapie, rES-D: -0.7

Dabei reicht die Spannweite der rES-D von -1 bis +1. Je niedriger die rES-D war, desto größer war die Auswirkung einer Intervention auf die Ausgangssymptomatik und der Patient hatte ein hohes quantitatives Therapieansprechen. Betrug die rES-D -1 so lagen nach Therapie keine Achalasympptome mehr vor und der Patient verzeichnete ein vollständiges Therapieansprechen. Betrug die rES-D 0, so hat sich durch die Intervention oder Operation keine Änderung der Ausgangssymptomatik ergeben. Eine positive rES-D bedeutet eine postinterventionelle bzw. postoperative Verschlechterung der Symptome.

Relative ES-Differenz (rES-D)	quantitatives Therapieansprechen
-1	vollständiges Ansprechen
-1 bis 0	partielles Ansprechen
0	kein Ansprechen
0 > 1	Symptomverschlechterung

Tab. 3 Therapieansprechen und rES-D

2.4 Statistik

Die statistischen Berechnungen erfolgten durch die Analysesoftware IBM SPSS-Statistics Version 28.0.1.0 (Firma IBM). Als Nullhypothesentests wurden der exakte Fisher-Test, der Mann-Whitney-U-Test, der Kruskal-Wallis-H-Test, der Chi-Quadrat-Test und der gepaarter Wilcoxon-Test angewandt. Alle Tests waren zweizeitige Tests. Das Signifikanzniveau lag bei $p=0.05$. War der p-Wert kleiner als das Signifikanzniveau ($p \leq 0.05$) wurde die Nullhypothese signifikant verworfen. Zur Testung eines Zusammenhangs zweier nominaler Variablen wurde der exakte Fisher-Test angewandt. Bei einem Gruppenvergleich kann dabei eine der nominalen Variablen auch als Kodierung der Gruppe verwendet werden (z.B. Achalasie-Typ als Gruppe und Therapieansprechen als nominale Variable). Bei mehr als zwei Gruppen und Signifikanz wurden erneut mit dem exakte Fisher-Test zwischen den möglichen Paaren Post-Hoc-Tests gerechnet, um genauer zu testen, wo der signifikante Unterschied liegt (z.B. zwischen welchen der drei Achalasie-Typen gab es den signifikanten Unterschied in Hinblick auf das Therapieansprechen?).

Der Mann-Whitney-U-Test wurde beim Vergleich zweier unabhängiger Stichproben mit metrischen oder ordinal skalierten Daten angewandt. Der Test gehört zu den nichtparametrischen Tests und erfordert nicht die Normalverteilung der Werte. Getestet wurde z.B. der Unterschied in der Dauer von Symptombeginn bis Diagnosestellung zwischen beiden Altersgruppen. Für Vergleiche der Verteilungen in mehr als zwei unabhängigen Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-H-Test angewandt (z.B. postinterventionelle Symptomverbesserung in Bezug zu den drei Therapieverfahren PD, LHM und POEM). Mit dem gepaarter Wilcoxon-Test wurde der Unterschied zweier abhängiger Stichproben getestet (z.B. ob sich der Gewichtsverlust bei Achalasie-Patienten signifikant nach Intervention im Vergleich zu vorher unterscheidet). Die Rangkorrelation nach Spearman wurde berechnet, um die Korrelation zwischen Rängen zweier Variablen zu ermitteln und die mögliche Stärke eines Zusammenhangs darzustellen. Eine Normalverteilung der Daten ist nicht erforderlich. So wurde z.B. der Zusammenhang zwischen Patientenalter und Symptomlast gemessen am ES vor Therapie analysiert. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman ρ (rho) kann Werte von -1 bis 1 einnehmen und beschreibt, ob es einen positiven, negativen/inversen, oder keinen Zusammenhang zwischen beiden Variablen gibt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Eine Übersicht über die Patientenrekrutierung ist in Abbildung 5 dargestellt. 96 Achalasiepatienten trafen die Einschlusskriterien. Es konnten 66/96 (69%) Patienten telefonisch kontaktiert werden und 62/66 (94%) Patienten willigten ein, an der Studie teilzunehmen. 4/66 (6%) Patienten waren nicht in der Lage teilzunehmen (drei Patienten waren verstorben, ein Patient war in sein Herkunftsland China zurückgekehrt). Den weiteren 30/96 (31%) Patienten, die telefonisch nicht erreichbar waren, wurde der Fragebogen inklusive eines Anschreibens über den Zweck der Studie sowie der Patienteninformation und der Einverständniserklärung ohne vorherige telefonische Zustimmung an die zuvor im ambulanten oder stationären Aufenthalt angegebene Adresse zugeschickt. Insgesamt wurden 92 Achalasiepatienten postalisch kontaktiert. Wir erhielten eine Rückmeldung mit ausgefülltem Fragebogen und Einverständniserklärung von 48/92 (52%) Patienten. 2/48 (4%) Patienten hatten bisher keine Therapie erhalten und wurden aus der Studie ausgeschlossen. 34/92 (37%) Patienten meldeten sich innerhalb von 6 Monaten nicht zurück. Von 10/92 (11%) Patienten kam der Fragebogen postalisch unbeantwortet zurück. Insgesamt konnten 46/92 (50%) Achalasiepatienten in die Studie eingeschlossen werden.

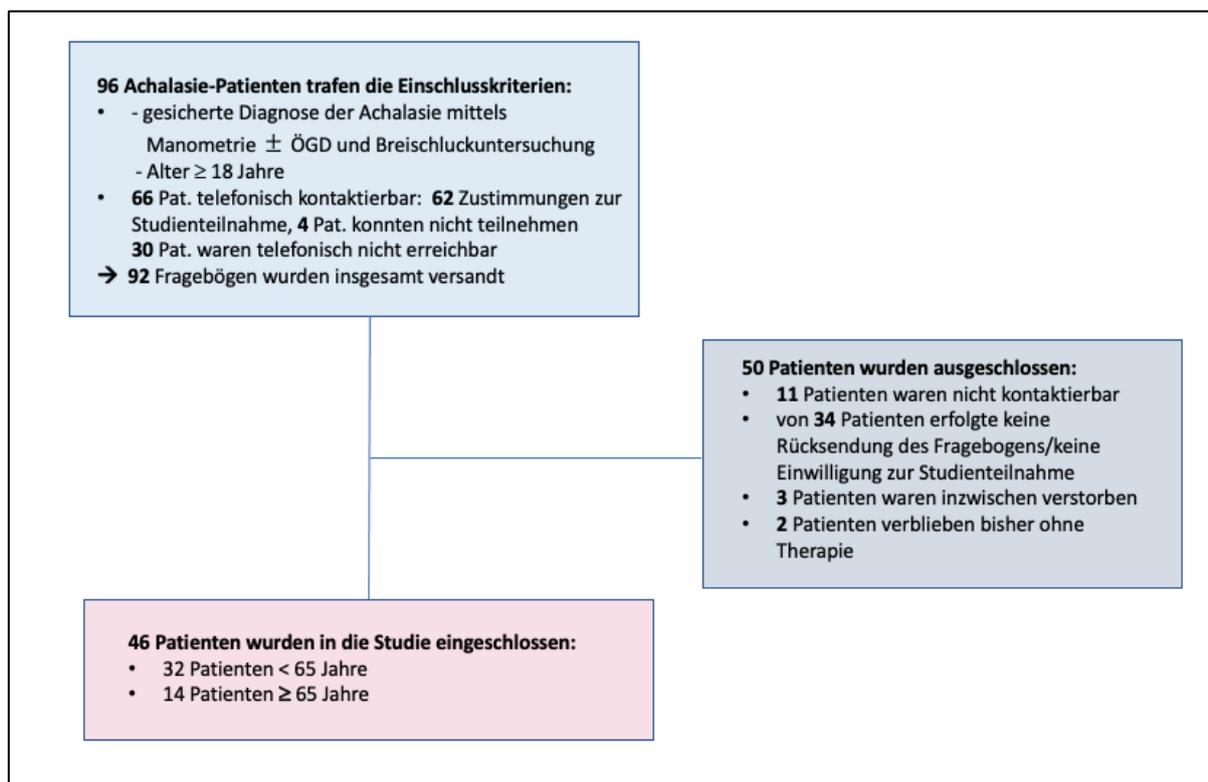


Abb. 5: Übersicht der rekrutierten Studienpopulation

Die Charakterisierung des Patientenkollektivs ist in Tabelle 4 dargestellt. Von 46 eingeschlossenen Achalasiepatienten waren 26/46 (57%) weiblich und 20/46 (43%) männlich. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss betrug 58.1 ± 14.2 Jahre (Spannweite 20-87 Jahre). Das mittlere Alter bei Symptombeginn betrug 43.8 ± 17.3 Jahre (Spannweite 7-77 Jahre). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug 49.6 ± 15.2 Jahre (Spannweite 18-77 Jahre). Insgesamt fand sich bei 33/46 (72%) der Achalasie-Typ I, bei 12/46 (26%) der Achalasie-Typ II und bei einem Patienten (2%) der Achalasie-Typ III.

Wir unterteilten die Patienten in Altersgruppen <65 Jahre und ≥65 Jahre um Unterschiede in der Ausprägung der Symptome, dem Therapieansprechen, dem diagnostischen Fenster und der Lebensqualität zu erfassen.

	gesamt	<65 Jahre	≥65 Jahre
Anzahl der Achalasiepatienten (n)	46	32	14
weiblich	26/46 (57%)	18/32 (56%)	8/14 (57%)
männlich	20/46 (43%)	14/32 (44%)	6/14 (43%)
Mittleres Alter in Jahre bei Studieneinschluss [Spannweite in Jahre]	58,1 [20-87]	51 [20-64]	74,4 [65-87]
Achalasie-Typ			
I	33/46 (72%)	22/32 (69%)	11/14 (79%)
II	12/46 (26%)	9/32 (28%)	3/14 (21%)
III	1/46 (2%)	1/32 (3%)	0/14 (0%)

Tab. 4: Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.2 Diagnostisches Fenster

Das diagnostische Fenster (Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung) betrug in der gesamten Patientenkohorte im Durchschnitt 69.1 ± 125.6 Monate (Spannweite 1-648 Monate). Bei Patienten <65 Jahre erfolgte die Diagnosestellung im Durchschnitt nach 60.3 ± 96.9 Monaten (Spannweite 1-420 Monate). Bei Patienten ≥65 Jahre wurde die Diagnose im Mittel nach 89.1 ± 177.5 Monaten gestellt (Spannweite 6-648 Monate). Die Patienten ≥65 Jahre wurden durchschnittlich 28.8 Monate später diagnostiziert. Ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Länge des diagnostischen Fensters zeigte sich zwischen den beiden Altersgruppen jedoch nicht (U-test $p=0.64$).

3.3 Achalasie-Typ und Patientenalter

Unter den 46 Patienten fand sich der Achalasie-Typ I bei 33/46 (72%) am häufigsten. 12/46 (26%) hatten einen Achalasie-Typ II und ein Patient (2%) hatte den Achalasie-Typ III.

Bei Patienten <65 Jahre hatten 22/32 (69%) einen Achalasie-Typ I, 9/32 (26%) einen Achalasie-Typ II und ein Patient (3%) den Achalasie-Typ III. Bei Patienten ≥65 Jahre lag der Achalasie-Typ I bei 11/14 (79%) häufiger vor als der Typ II bei 3/14 (21%). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem Achalasie-Typ bestand nicht (Pearson-Chi-Quadrat-Test $p=0.81$).

3.4 Erstinterventionen und Therapieansprechen

Der Fragebogen umfasste die Angabe aller durchgeführten endoskopischen und operativen Interventionen in chronologischer Reihenfolge. 20/46 (43%) Patienten hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits zwei oder mehr Interventionen (PD, LHM oder POEM) erhalten. Jede pneumatische Dilatation wurde als eine Intervention gewertet. Einige Patienten hatten in der Vergangenheit auch medikamentöse Therapien oder BTI erhalten. Diese wurden in unserer Studie nicht berücksichtigt. Neben der chronologischen Auflistung der Interventionen wurde die Symptomschwere anhand des ES vor und nach der letzten Intervention bewertet. Anschließend wurde das qualitative Therapieansprechen mittels ES und das quantitative Therapieansprechen mittels rES-D ermittelt (siehe unter 2.3). Die Angaben der Patienten, die nur eine Intervention erhalten hatten (n=26), sind folgend sowohl in den Darstellungen der Erstintervention als auch der Letztintervention enthalten.

Die Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Therapieverfahren, die die Patienten initial erhielten. Die PD war die am häufigsten durchgeführte Erstintervention in beiden Altersgruppen, gefolgt von der LHM und dann der POEM. Eine POEM wurde in der Altersgruppe ≥65 Jahre nicht durchgeführt.

Altersgruppe	PD	LHM	POEM
<65 Jahre (n=32)	24/32 (75%)	5/32 (16%)	3/32 (9%)
≥65 Jahre (n=14)	13/14 (93%)	1/14 (7%)	0/14 (0%)
Gesamt (n=46)	37/46 (80%)	6/46 (13%)	3/46 (7%)

Tab. 5: Übersicht über die Verteilung der zuerst durchgeführten Behandlungen (Erstinterventionen)

21/46 (46%) Patienten hatten nach der ersten Intervention ein Therapieansprechen ($ES \leq 3$). 15/37 (41%) hatten initial ein Ansprechen nach PD, 4/6 (67%) nach LHM und 2/3 (67%) nach POEM. Ein signifikanter Unterschied im Erreichen des Therapieansprechens zeigte sich zwischen den drei Therapieverfahren nicht (Pearson-Chi-Quadrat-Test $p=0.86$). 25/46 (54%) Patienten verzeichneten nach der ersten Behandlung kein Therapieansprechen ($ES > 3$). 22/37 (59%) Patienten hatten nach einmaliger PD kein Ansprechen, 2/6 (33%) hatten nach LHM und 1/3 (33%) Patienten hatte nach POEM kein Therapieansprechen. 20/25 (80%) Patienten mit fehlendem Therapieansprechen erhielten im Verlauf mindestens eine weitere Intervention. 5/25 (20%) Patienten mit fehlendem Therapieansprechen nach Erstintervention hatten bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine Folgeintervention erhalten.

3.5 weitere Interventionen

Die Abbildungen 6 und 7 stellen die Erst- und Folgeinterventionen der Patienten dar. Jede Ballondilatation wurde als eine Intervention gezählt. Bei Patienten, bei denen nach Erstintervention keine weitere Behandlung folgte ($n=26$), war entweder ein ausreichendes Therapieansprechen erreicht ($n=21$) oder sie hatten aus verschiedenen Gründen keine weitere Therapie erhalten ($n=5$).

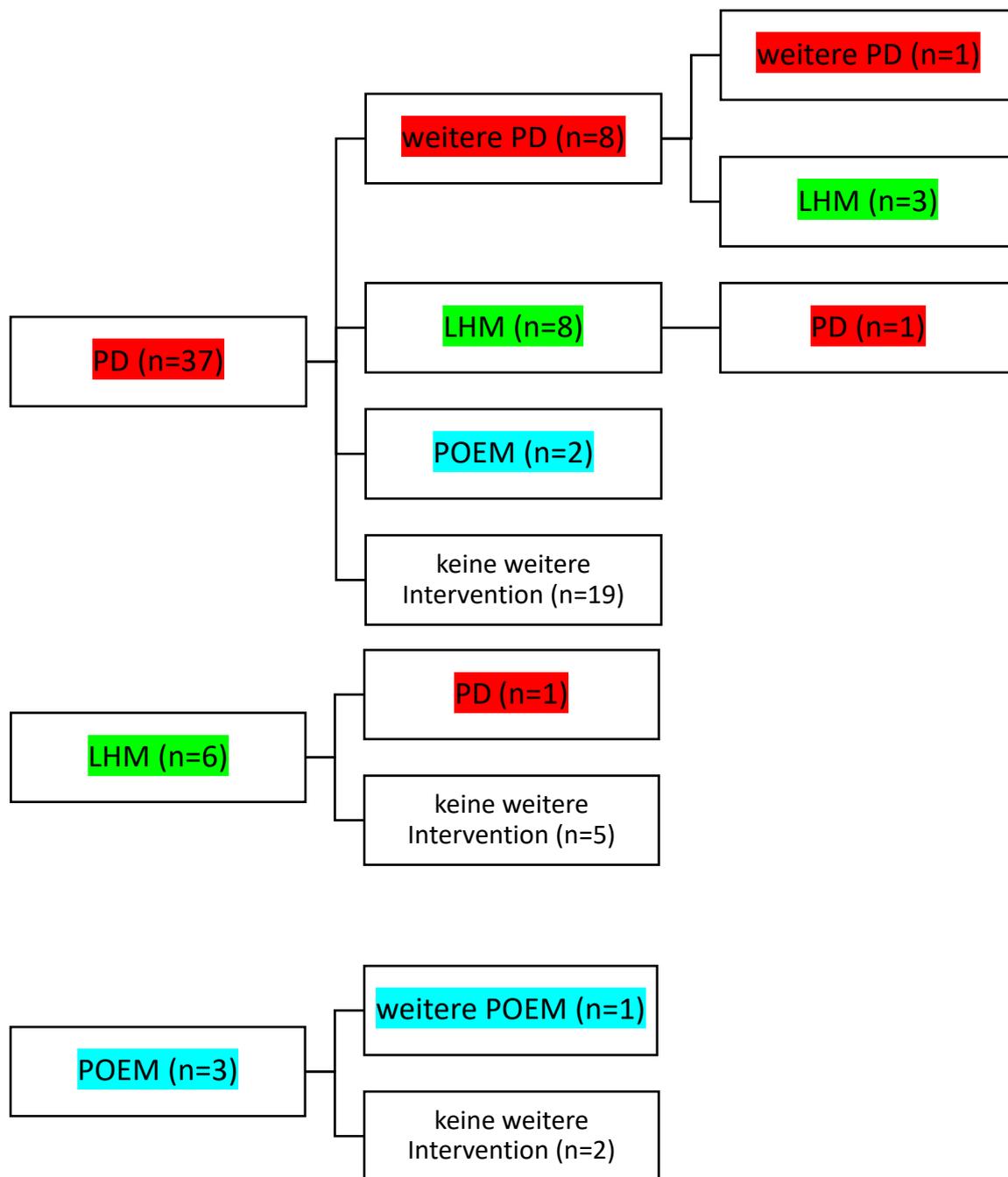


Abb. 6: Übersicht über die Erstinterventionen und Folgeinterventionen

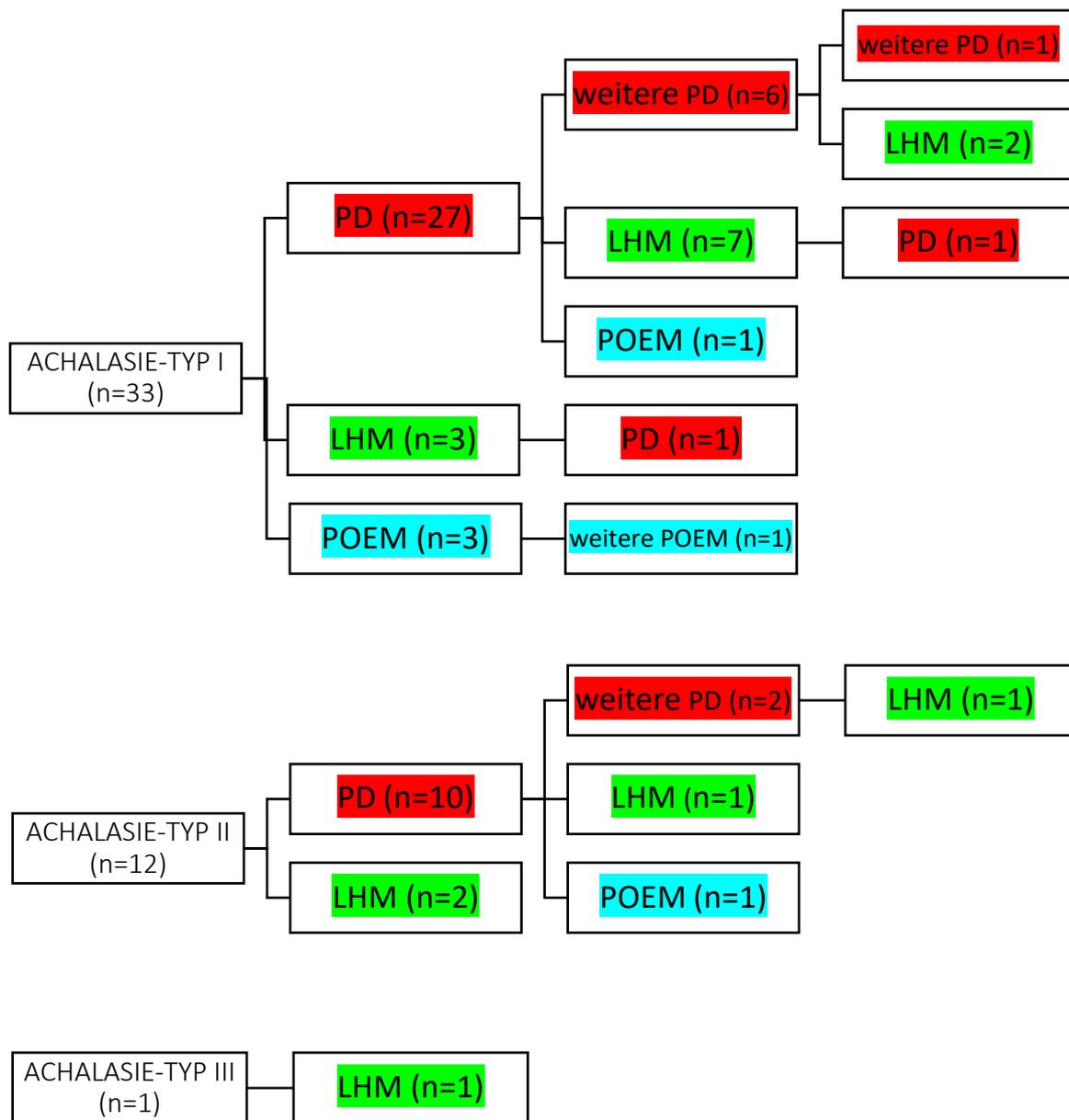


Abb. 7: Übersicht über die Erstinterventionen und Folgeinterventionen in Abhängigkeit des Achalasie-Typs

Die Abbildung 8 gibt einen Überblick über die Anzahl der Interventionen und das qualitative Therapieansprechen der Achalasiepatienten. Insgesamt erreichten 34/46 (74%) Patienten ein Therapieansprechen. 21/46 (46%) Patienten sprachen nach der Erstintervention an. 20/46 (43%) Patienten hatten eine zweite Intervention erhalten, wovon 11/20 (55%) ein Therapieansprechen verzeichneten. 5/46 (11%) Patienten erhielten eine dritte Intervention, hiernach zeigte sich bei 1/5 Patienten (20%) ein Therapieansprechen. 4/46 (9%) Patienten erhielten >3 Interventionen, von denen 1/4 Patienten (25%) nach vierter Intervention ein Therapieansprechen verzeichnete.

Die Rate an Re-Interventionen in beiden Altersgruppen war vergleichbar. 14/32 (44%) Patienten <65 Jahre vs. 6/14 (43%) Patienten ≥65 Jahre erhielten Re-Interventionen. Insgesamt verfehlten 12/46 (26%) Achalasiepatienten ein Therapieansprechen (ES >3). Hiervon hatten 12/12 Patienten (100%) den Achalasie-Typ I.

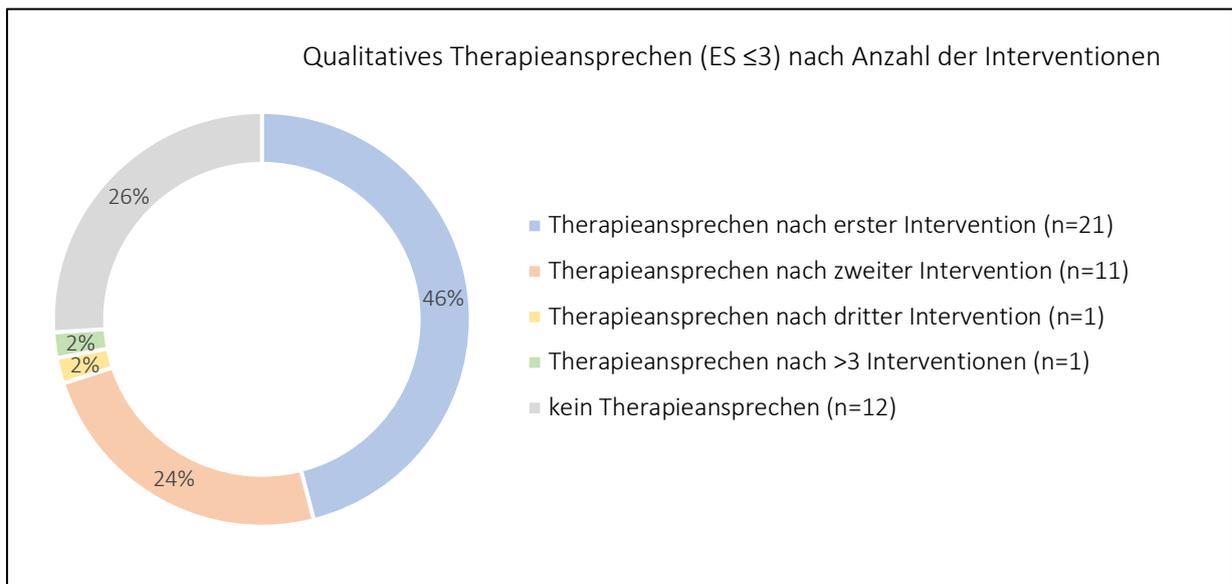


Abb. 8: Therapieansprechen nach Anzahl der Interventionen

Letztintervention

In Tabelle 6 sind die Behandlungen dargestellt, die die Patienten zuletzt erhielten (Letztinterventionen). Diese umfasst auch die Interventionen der 26/46 (57%) Patienten, die nur eine Behandlung erhalten hatten.

Altersgruppe	PD	LHM	POEM
<65 Jahre (n=32)	16/32 (50%)	11/32 (34%)	5/32 (16%)
≥65 Jahre (n=14)	10/14 (71%)	4/14 (29%)	0 (0%)
Gesamt (n=46)	26/46 (56%)	15/46 (33%)	5/46 (11%)

Tab. 6: Übersicht über die Verteilung der zuletzt durchgeführten Behandlungen (Letztinterventionen)

Qualitatives Therapieansprechen

34/46 (74%) Achalasiepatienten erreichten ein Therapieansprechen nach oben aufgeführten Letztinterventionen. 21/26 (81%) Patienten hatten ein Therapieansprechen nach PD, 9/15 (60%) nach LHM und 4/5 (80%) nach POEM. Ein signifikanter Unterschied im Erreichen des Therapieansprechens zeigte sich zwischen den drei Therapieverfahren nicht (Pearson-Chi-Quadrat-Test $p=0.35$). 12/46 (26%) Patienten hatten kein Therapieansprechen ($ES >3$).

Die Tabelle 7 stellt den Mittelwert des ES vor und nach letzter Intervention sowie die rES-D dar. Durchschnittlich bestand präinterventionell ein Schweregrad III, postinterventionell ein Schweregrad I. Alle vier Symptome (Dysphagie, retrosternaler Schmerzen, Regurgitation und Gewichtsverlust) waren postinterventionell signifikant gebessert (Wilcoxon-Test $p<0.001$). Die rES-D beschreibt das quantitative Therapieansprechen (siehe unter 2.3.2).

Eckardt-Score	vor Therapie	nach Therapie	relative ES-Differenz (rES-D)
Mittelwert ± SD Range	7.6±2.3 (3-12)	2.4±2.3 (0-9)	-0.64±0.34 (-1–0.14)

Tab.7: ES und rES-D der Letztintervention

Therapieansprechen der verschiedenen Altersgruppen

Der Mittelwert des ES der Gesamtstudiengruppe vor Letztintervention betrug 7.6 ± 2.3 (Range 3-12). Bei Patienten <65 Jahre betrug der mittlere ES vor Letztintervention 8.1 ± 2.2 (Range 3-12), bei Patienten ≥ 65 Jahre 6.4 ± 2.2 (Range 4–10). Nach Anwendung der Spearman Rangkorrelation zeigte sich, dass das Alter und der ES vor Therapie moderat invers miteinander korrelierten (Spearmans $\rho = -0,314$, $p = 0.03$). Bei Patienten ≥ 65 Jahre fand sich eine signifikant niedrigere Symptomlast gemessen am ES vor Letztintervention (U-Test $p = 0.01$). Der mittlere postinterventionelle ES war bei beiden Altersgruppen vergleichbar und betrug bei Patienten <65 Jahre 2.3 ± 2.2 (Range 0–8) und bei Patienten ≥ 65 Jahre 2.4 ± 2.4 (Range 0–9). Es gab hierbei keinen signifikanten Unterschied bezüglich des qualitativen Therapieansprechens zwischen beiden Altersgruppen nach Letztintervention (Pearson-Chi-Quadrat-Test $p = 0.73$). 23/32 (72%) Patienten <65 Jahre vs. 11/14 (79%) Patienten ≥ 65 Jahre verzeichneten ein Therapieansprechen. Die Abbildung 9 stellt den individuellen ES vor und nach zuletzt durchgeführtem Therapieverfahren jedes Patienten dar.

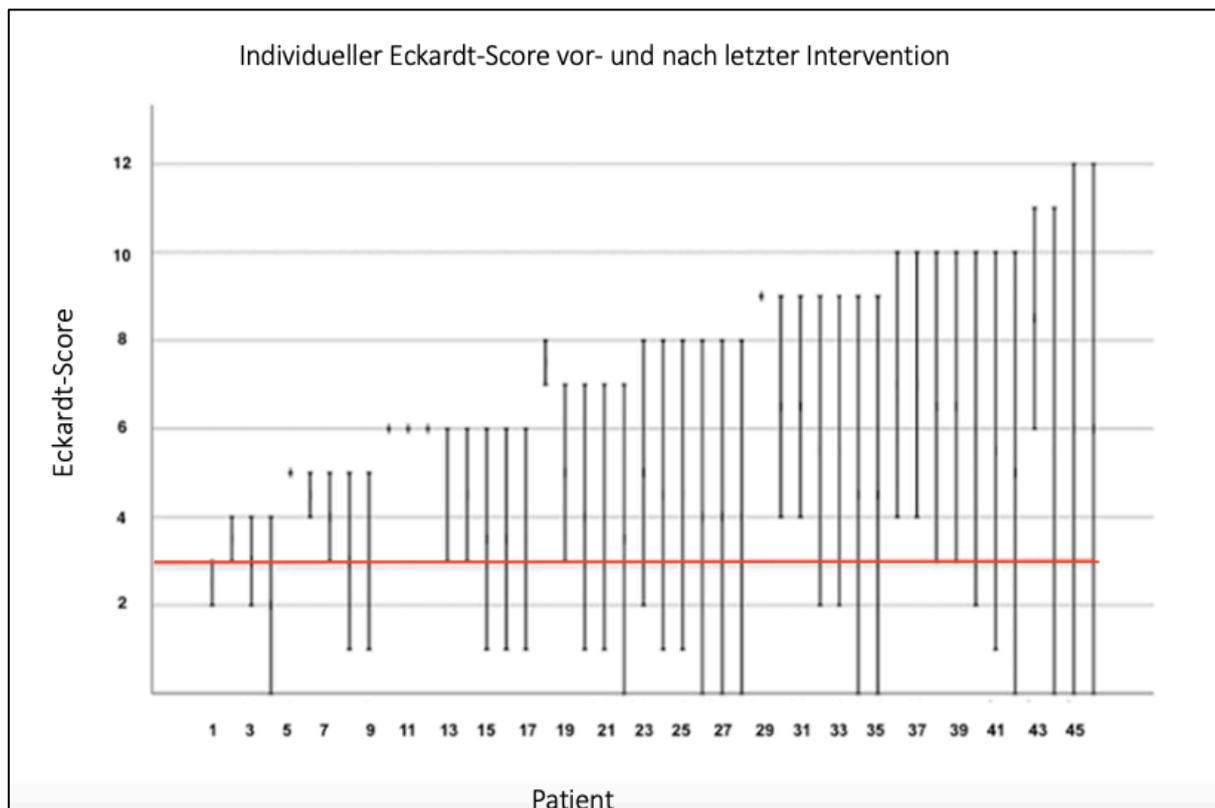


Abb. 9: Individuelle ES-Veränderung. Jede vertikale Linie stellt einen der 46 Patienten dar. Der obere Beginn einer vertikalen schwarzen Linie spiegelt den ES vor Therapie wider, das untere Ende einer vertikalen schwarzen Linie repräsentiert den ES nachher. Die horizontale rote Linie ist bei einem ES von 3 Punkten eingezeichnet und veranschaulicht das qualitative Therapieansprechen ($ES \leq 3$). Die schwarzen Striche, die an bzw. unter der roten Linie enden veranschaulichen Patienten mit Therapieansprechen (z.B. Pat. 2 und 3)

Quantitatives Therapieansprechen

Die durchschnittliche rES-D nach Letztintervention betrug -0.64 ± 0.34 (Range -1 – 0.14). Dies spiegelt ein partielles Therapieansprechen der Achalasiepatienten wider (siehe unter 2.3.2). Die Abbildung 10 stellt die rES-D der 46 Achalasiepatienten nach Letztintervention dar. Berücksichtigt sind in der Darstellung das Alter und das Therapieverfahren. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Verfahren PD, LHM, POEM und der rES-D sowohl in Bezug zur Erstintervention (H-Test $p=0.23$) als auch in Hinblick auf die Letztintervention (H-Test $p=0.55$) gestellt werden. Zudem fand sich kein signifikanter Unterschied in der rES-D beider Altersgruppen (U-Test $p=0.51$). Die Achalasiepatienten profitierten somit in Betracht der Ausgangssymptomatik und des quantitativen Therapieansprechens, unabhängig vom Alter, vergleichsweise effektiv von PD, LHM und POEM.

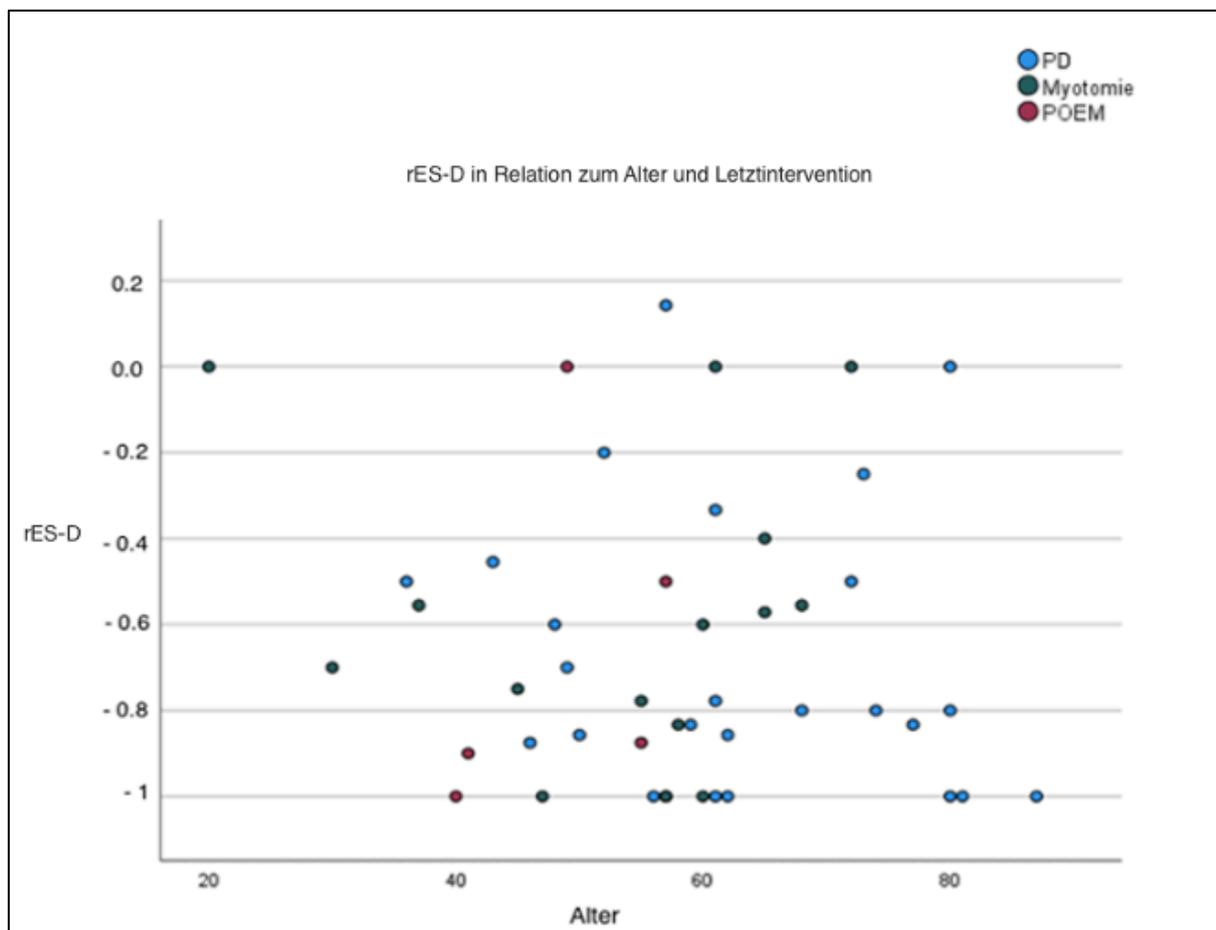


Abb. 10: rES-D in Relation zum Alter und der letzten Intervention (Range von -1 bis $+1$). Dargestellt sind die Werte aller 46 Patienten. Je niedriger die rES-D (0 bis -1), desto größer war der Effekt der Behandlung auf die Ausgangssymptome. 10 Patienten mit einer rES-D von -1 gaben postinterventionell keine Achalasesymptome an. Fünf Patienten zeigten durch die Behandlung keine Symptomveränderung ($rES-D=0$). Je positiver die rES-D (0 bis $+1$), desto schlechter waren die Symptome nach der Behandlung. Eine Patientin mit postinterventioneller Verschlechterung der Symptome und Steigerung des ES von 7 auf 8 Punkte hatte eine positive r-ESD (0.14)

Therapieansprechen und Achalasie-Typ

Das qualitative und quantitative Therapieansprechen der drei Achalasie-Typen wurde betrachtet. Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Achalasie-Typ und qualitativem Therapieansprechen nach Letztintervention (Fisher-Test $p=0.02$). Hierbei zeigte sich in der post-hoc Analyse, dass Patienten mit Achalasie-Typ II signifikant häufiger ein Therapieansprechen verzeichneten als Patienten mit Achalasie-Typ I ($p=0.01$). Der Achalasie-Typ III wurde nicht eingeschlossen, da es nur einen Patienten in unserer Studiengruppe gab und dieser ein Therapieansprechen nach Erstintervention (LHM) erzielte. Bezogen auf das quantitative Therapieansprechen fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der rES-D zwischen den drei Achalasie-Typen (H-Test $p=0.06$). Alle Achalasie-Typen profitierten in Hinblick auf die Ausgangssymptomatik vergleichsweise effektiv von den drei Therapieverfahren.

3.6 Komplikationen, postinterventionelle Symptome und Lebensqualität

Komplikationen und gastroösophageale Refluxsymptome

Zu den erfassten periinterventionellen- bzw. perioperativen Komplikationen zählten die Perforation der Speiseröhre und die Blutung. Es traten bei 6/46 (13%) Patienten Komplikationen auf. 4/46 Patienten (9%) erlitten eine Perforation der Speiseröhre während der ersten Ballondilatation. Eine Blutung erlitten 2/46 (4%) Patienten, eine Patientin während einer pneumatischen Re-Dilatation sowie ein Patient während einer Re-POEM. An Refluxsymptomen litten nach Letztintervention 9/46 (20%) Patienten. Hiervon waren 5/9 (56%) Patienten <65 Jahre und 4/9 (44%) ≥ 65 Jahre alt. 6/9 (66%) Patienten mit Refluxsymptomen hatten zuletzt eine LHM mit Fundoplikatio erhalten, 2/9 (22%) hatten eine PD erhalten und 1/9 (11%) Patient erhielt eine POEM. Nach LHM traten Refluxsymptome signifikant häufiger auf als nach PD oder POEM (Pearson-Chi-Quadrat Test $p=0.03$). Es erfolgte keine endoskopische Diagnostik, sodass keine Aussage über die postinterventionelle bzw. postoperative Rate einer GERD in unserer Patientenkohorte getroffen werden kann. 5/46 (11%) Patienten berichteten bereits vor Therapie Refluxsymptome verspürt zu haben. Differentialdiagnostisch wäre bei vorbestehenden Refluxsymptomen auch das Vorliegen einer symptomatischen Retentionsösophagitis denkbar. 22/46 (48%) Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Datenerfassung Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ein. Hiervon waren 13/32 (41%) Patienten <65 Jahre und 9/14 (64%) Patienten ≥ 65 Jahre alt.

Postinterventionelle Symptome

Die Abbildung 11 stellt dar, wie viele Patienten der Studienkohorte die Symptome Dysphagie, Regurgitation, retrosternale Schmerzen und Gewichtsverlust vor und nach Therapie verspürten. Es fand sich eine signifikante Verbesserung aller vier Symptome nach Therapie (Wilcoxon-Test $p < 0.001$) ohne signifikanten Unterschied zwischen PD, LHM oder POEM (H-Test $p > 0.05$).

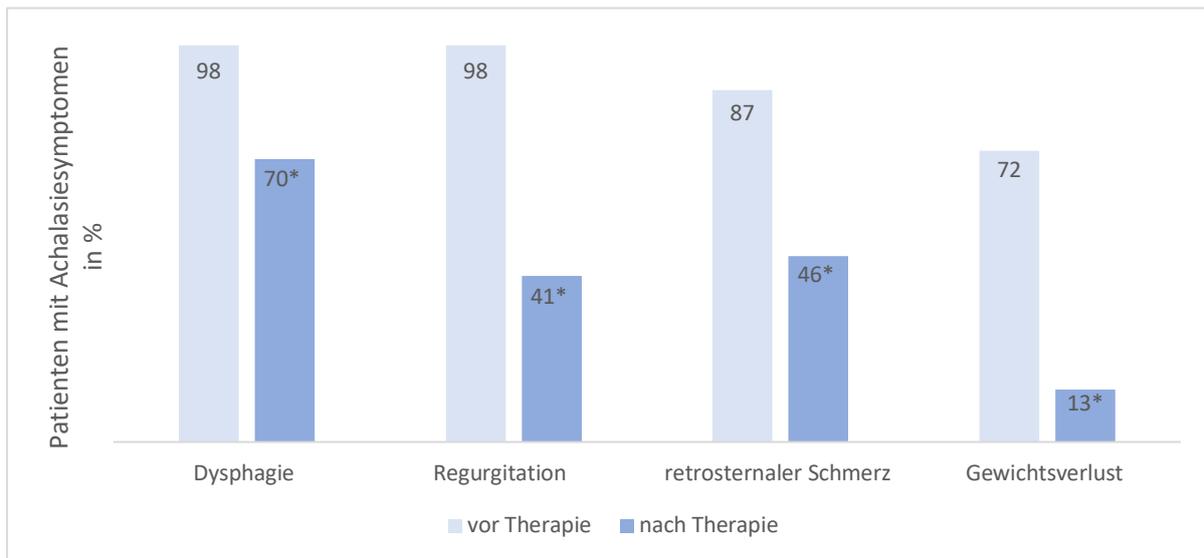


Abb. 11: Patienten mit Achalasiesymptomen vor und nach Therapie in %, $*p < 0.001$

Die Dysphagie blieb postinterventionell das am häufigsten persistierende Symptom, war jedoch in allen Ausprägungen (nie, gelegentlich, täglich, bei jeder Mahlzeit) signifikant gebessert (z.B. Häufigkeit Dysphagie „nie“ vor Therapie vs. Häufigkeit „nie“ nach Therapie) (Wilcoxon-Test $p < 0.001$).

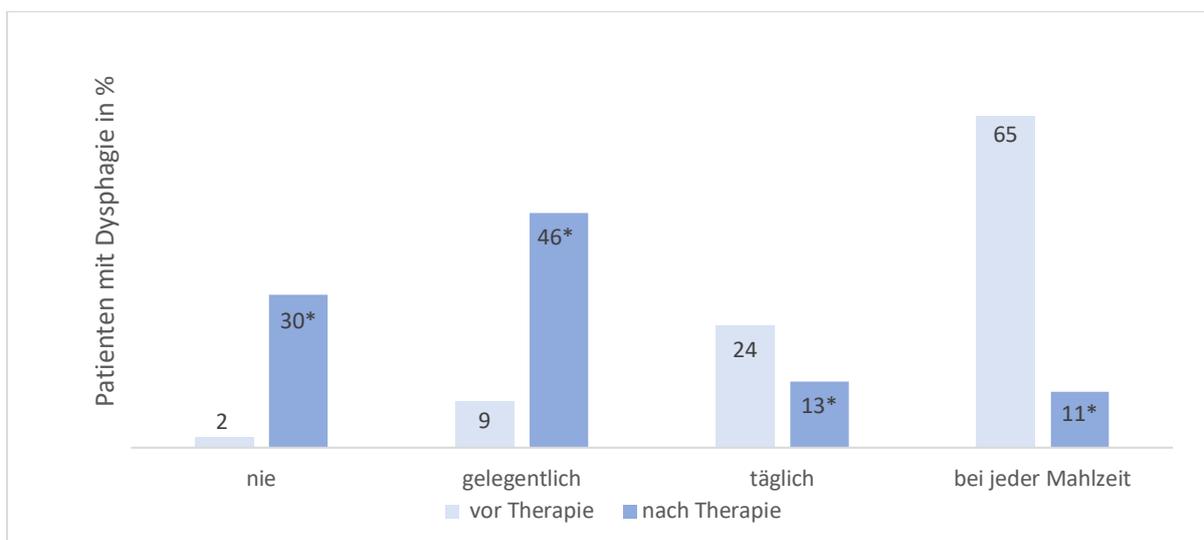


Abb. 12: Patienten mit Dysphagie vor und nach Therapie in %, $*p < 0.001$

Die Abbildung 13 zeigt die Veränderung der Schweregrade (Clinical Stage). Vor der letzten Intervention wurden hauptsächlich die Schweregrade II (ES 4-6) und III (ES 7-12) angegeben; nach Letztintervention zeigte sich eine Verbesserung der Symptomschwere mit überwiegend Clinical Stage 0 (ES 0-1) und I (ES 2-3).

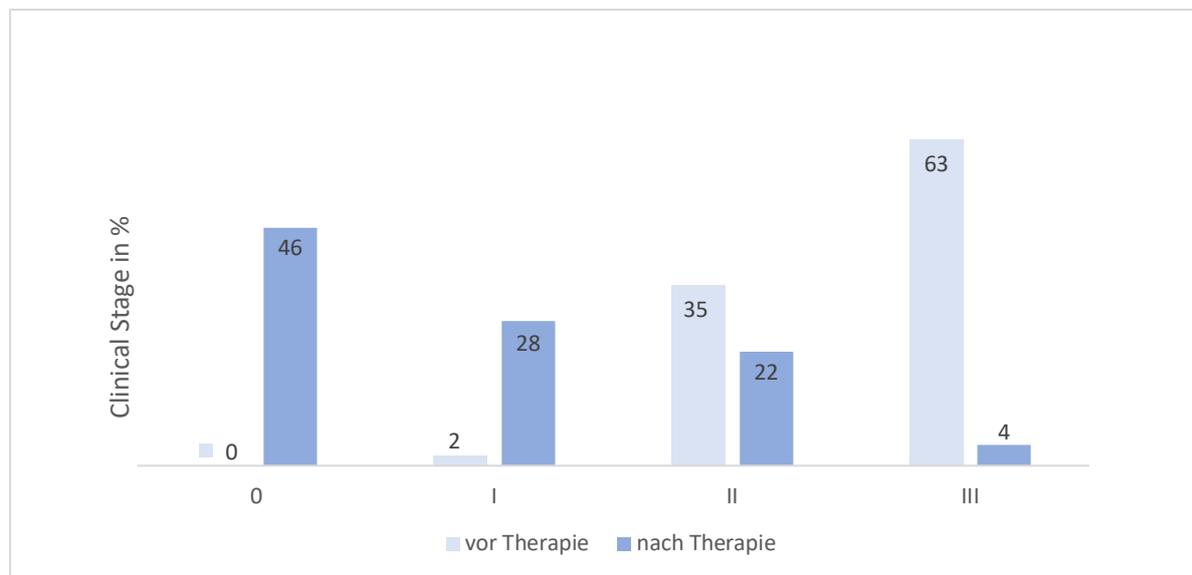


Abb. 13: Anteil der Schweregrade/Clinical Stage vor und nach Therapie in %.
Clinical Stage 0 (ES 0-1), Clinical Stage I (ES 2-3), Clinical Stage II (ES 4-6), Clinical Stage III (ES 7-12)

Lebensqualität

Zur weiteren Evaluation der Lebensqualität wurden Fragen zum subjektiven Wohlbefinden erhoben (siehe Anlage 4 Fragebogen). Die Patienten sollten anhand von fünf Schweregraden die persönlichen Häufigkeiten der Kategorien krankheitsbezogene Angst, krankheitsbezogener Leidensdruck sowie alltägliche Beeinträchtigung aufgrund der Achalasie vor und nach Therapie bewerten (z.B. nie, selten, hin und wieder, meistens, immer). Dies ist in Abbildung 14 dargestellt. Die angegebenen Häufigkeiten wurden prä- und postinterventionell miteinander verglichen (z.B. Häufigkeit krankheitsbedingte Angst „nie“ vor Therapie vs. Häufigkeit „nie“ nach Therapie). Es fand sich eine signifikante Verbesserung aller Häufigkeiten aller drei Kategorien nach Therapie (Wilcoxon-Test $p < 0.001$). Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den drei Interventionsverfahren nicht (H-Test $p > 0.05$).

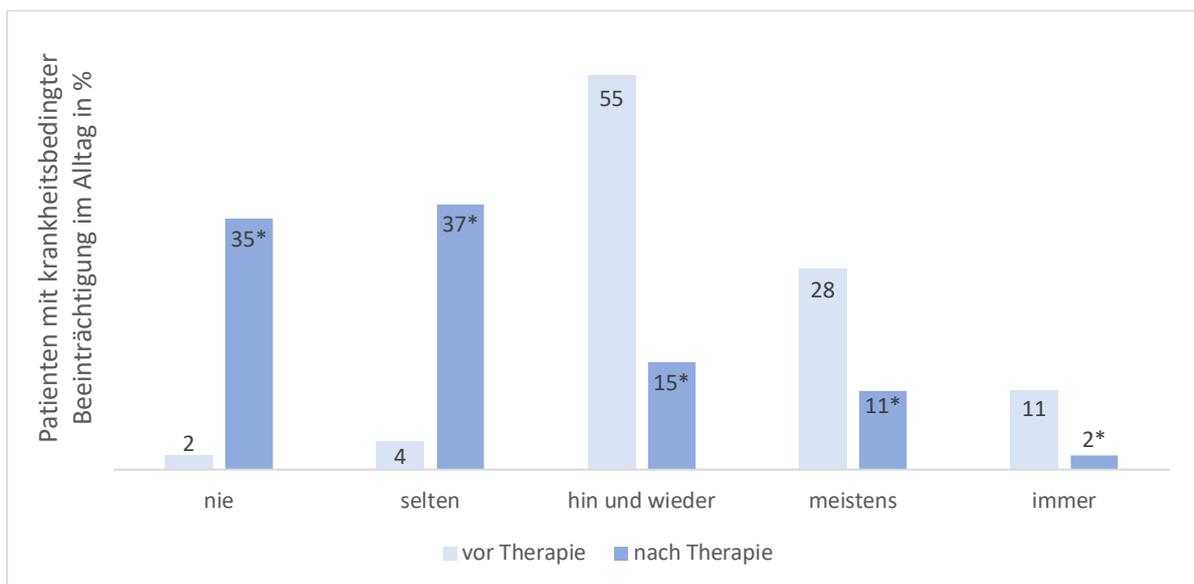
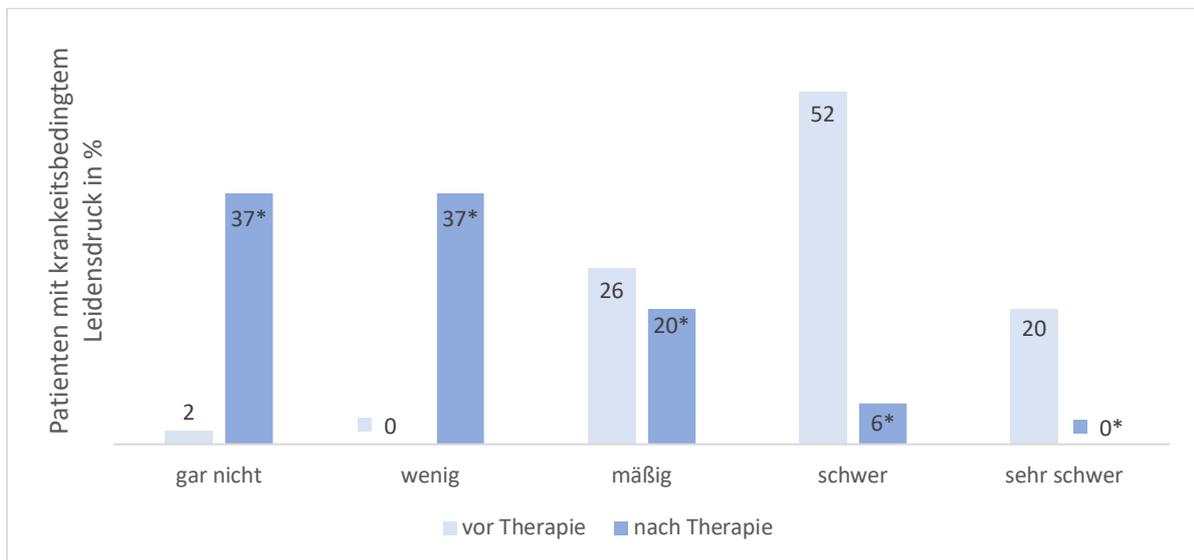
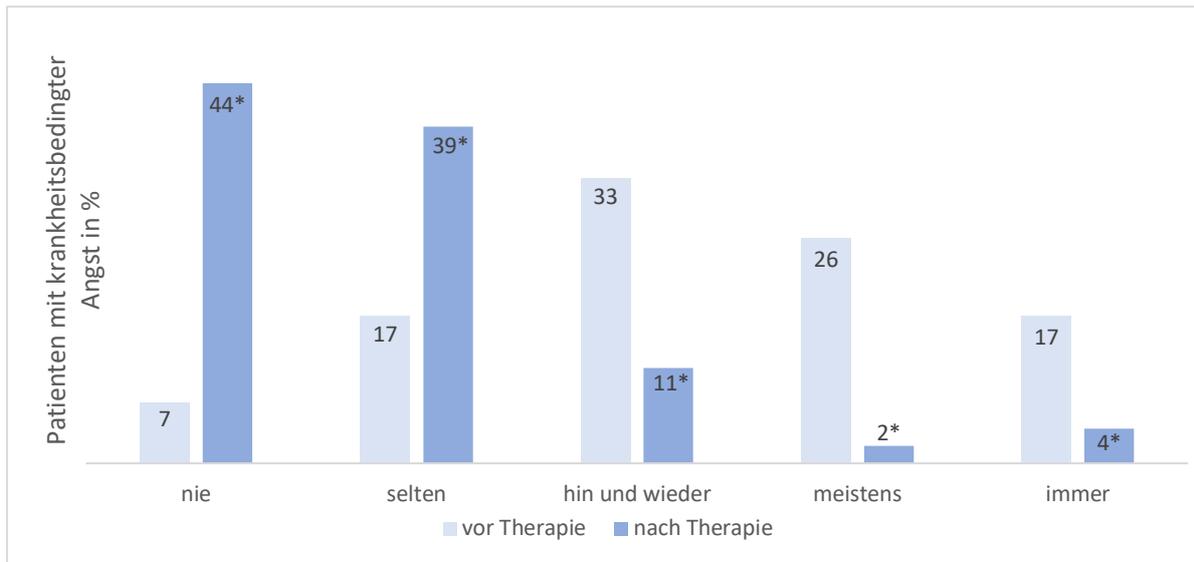


Abb. 14: Subjektives Empfinden vor und nach Therapie in %, * $p < 0.001$

4. DISKUSSION

4.1 Diagnostisches Fenster bei Achalasie

Die Diagnose Achalasie wird in 20-50% der Fälle initial verkannt (J. Richter, 2011). In unserer Studienkohorte vergingen im Durchschnitt 69.1 ± 125.6 Monate von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung. Zwischen den beiden Altersgruppen fand sich kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Dauer des diagnostischen Fensters (U-Test $p=0.64$). Dennoch sahen wir einen Trend, dass bei Patienten im höheren Lebensalter (≥ 65 Jahre) die Diagnosestellung durchschnittlich 29 Monate länger dauerte als bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre). Ursächlich für die Diagnoseverzögerung könnte zum einen ein geringeres Bewusstsein für das Auftreten von Achalasien im höheren Alter sein. Zum anderen könnte eine geringere Symptomwahrnehmung bei älteren Patienten die Diagnosestellung verzögern. So war in unserer Studienkohorte der durchschnittliche präinterventionelle ES bei Patienten ≥ 65 Jahre signifikant niedriger als bei Patienten < 65 Jahre (6.4 vs. 8.1, U-Test $p=0.01$). Es fand sich eine moderate inverse Korrelation zwischen Patientenalter und ES vor Therapie (Spearman's $\rho = -0.314$). Mit steigendem Alter hatten die Patienten einen geringeren ES und somit eine geringere Symptomlast vor Therapie. Dies könnte unter anderem durch einen niedrigeren Restdruck im UÖS bedingt sein. So zeigten Schechter et al., dass unbehandelte Achalasiepatienten > 60 Jahre einen verminderten Druck im UÖS aufwiesen als Patienten < 60 Jahre (26.4 mmHg vs. 31.9 mmHg, $p=0.001$). Die durchschnittliche Symptombdauer der älteren Patienten in dieser Studie war länger (7 Jahre vs. 4 Jahre) und das Vorkommen von Megaösophagi in der Gruppe > 60 Jahre war höher (81% vs. 68%) (Schechter et al., 2011). Die Entstehung eines Megaösophagus mindert vermutlich kompensatorisch die Symptomlast, birgt jedoch möglicherweise eine verzögerte Diagnosestellung. Bei Patienten < 60 Jahre bestand in der Studie von Schechter et al. neben dem erhöhten Restdruck im UÖS eine signifikant höhere Last für die Symptome Sodbrennen und retrosternale Schmerzen. Auch die Symptome Dysphagie, Regurgitation und Gewichtsverlust waren bei den jüngeren Patienten häufiger vorhanden. 1997 wurde von Eckardt et al. beschrieben, dass im Durchschnitt etwa fünf Jahre zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung vergehen (Eckardt et al., 1997), welches sich ungefähr mit den Ergebnissen unserer Studienpopulation deckt. In einer aktuelleren Studie von Niebisch et al. wurde die durchschnittliche Dauer des diagnostischen Fensters von 527 Achalasiepatienten ausgewertet. Hier fand sich, dass im Mittel 25 Monate

bis zur korrekten Diagnosestellung vergehen. Patienten, die nach dem Jahr 2000 untersucht worden sind, erhielten die Diagnose Achalasie signifikant früher als Patienten, die vor dem Jahr 2000 untersucht wurden (35 Monate vs. 20 Monate, $p < 0.01$). Insbesondere die zunehmende Anwendung der HRM und die Etablierung der Chicago-Klassifikation haben möglicherweise hierzu beigetragen (Vaezi et al., 2020, Pesce & Sweis, 2021). Persistierende Symptome und ein langes diagnostisches Fenster sind häufig mit einer hohen Frustration der Patienten und steigenden Kosten für das Gesundheitssystem verbunden (Niebisch et al., 2017). Die Dysphagie bei Patienten >50 Jahre stellt ein Alarmsymptom für ein mögliches Ösophaguskarzinom dar (Clarrett D. & Hachem C., 2019), was ein Grund für die Diagnoseverzögerung bei jüngeren Achalasiepatienten sein könnte. Bei dysphagischen Beschwerden soll eine ÖGD inklusive Stufenbiopsien zum Ausschluss einer eosinophilen Ösophagitis durchgeführt werden und bei unauffälligem endoskopischem Befund und Vorliegen Achalasie-typischer Symptomen eine HRM veranlasst werden.

4.2 Therapieansprechen, Komplikationen und Lebensqualität

Qualitatives Therapieansprechen

In unserer Patientenkohorte erzielten 34/46 (74%) Patienten ein Therapieansprechen ($ES \leq 3$). 23/32 (72%) Patienten mit Therapieansprechen waren <65 Jahre, 11/14 (79%) Patienten waren ≥ 65 Jahre alt. 21/46 (46%) Patienten hatten ein Ansprechen nach Erstintervention, 32/46 (70%) nach Zweitintervention und 33/46 (72%) nach einer dritten Intervention (siehe Abb. 8). Der geringe Zuwachs an Patienten, die von einer Dritt- bzw. Mehrfachtherapie profitieren, verdeutlicht die Problematik, dass trotz lege artis durchgeführter Therapie nicht alle Patienten ein Therapieansprechen zeigen. Dazu beitragen könnte, dass trotz Beseitigung des Passagehindernis im UÖS, weiterhin relevante tubuläre Motilitätsstörungen oder Dilatationen des Ösophagus bestehen bleiben, die Probleme beim Schluckakt verursachen können. 33/46 (72%) Patienten in der untersuchten Studiengruppe hatten einen Achalasie-Typ I, bei dem eine Amotilität der tubulären Speiseröhre besteht, so dass, trotz Wiederherstellung der Passage durch den ösophagogastralen Übergang, der Transport des Speisebreis durch den tubulären Ösophagus gestört bleiben kann und dysphagische Beschwerden weiter bestehen bleiben können (W. O. Rohof et al., 2013). In unserer Studiengruppe zeigte sich in Hinblick auf das Therapieansprechen sowohl bei Erstintervention als auch bei zuletzt durchgeführter

Intervention bzw. Operation kein signifikanter Unterschied zwischen PD, LHM und POEM ($p > 0.05$). Einige Studien beinhalten bei einer PD repetitive Dilatationen und stufenweise Steigerungen des Ballondiameters (Boeckxstaens et al., 2011; van Hoeij et al., 2019; Pesce & Sweis, 2021). Dies schränkt den Vergleich mit unseren Ergebnissen ein, da in unserer Untersuchung der Ballondiameter nicht erfasst wurde und jede PD als eine Intervention gewertet wurde. European-Achalasia-Trial, eine prospektive randomisierte multizentrische Studie, konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen repetitiven PD und der LHM hinsichtlich des Therapieansprechens ($ES \leq 3$) im 2-Jahres Follow-up (86% vs. 90%) sowie im 5-Jahres Follow-up (82% vs. 84%) feststellen (Boeckxstaens et al., 2011; Moonen et al., 2016). In einer weiteren multizentrischen randomisierten Kontroll-Studie wurde das Therapieansprechen nach POEM und PD verglichen. Es fand sich nach POEM eine signifikant höhere Rate an Therapieansprechen im 2-Jahres Follow-up als bei Patienten nach repetitiver PD mit einem 30-35mm \varnothing Ballon (92% nach POEM vs. 54% nach PD, $p < 0.001$). In einer post-hoc Analyse verringerte sich der Unterschied zwischen POEM und PD jedoch, als auch Patienten, die eine PD mit einem 40mm \varnothing Ballon erhielten, eingeschlossen wurden, so dass das Therapieansprechen auf 76% nach PD anstieg (Ponds et al., 2019; Vaezi et al., 2020). Die unterschiedlichen Raten des Therapieansprechens nach PD in der Literatur sind unter anderem auch durch die Anwendung verschiedener Studiendesigns und Dilatationsprotokolle (Größe des Ballons, Anzahl der Dilatationen, Inflationsdruck- und Dauer) bedingt (Katzka & Castell, 2011; van Hoeij et al., 2019). In einer anderen multizentrisch randomisierten Vergleichsstudie wurde das Therapieansprechen nach LHM und POEM verglichen. Zwei Jahre postinterventionell betrug das Therapieansprechen nach POEM 83% und nach LHM 81.7%. Sekundäre Endpunkte wie die Senkung des IRP und die Verbesserung des GIQLI-Scores waren ebenfalls vergleichbar. Die Rate an klinischer und endoskopisch gesicherter Refluxösophagitis war drei Monate postinterventionell sowie nach zwei Jahren in der POEM-Gruppe höher als nach LHM (44% vs. 29%, odds ratio 2.0) (Werner et al., 2019).

Die POEM wurde im Jahr 2010 etabliert und bot einigen Patienten in der untersuchten Studiengruppe noch keine Therapieoption (Beobachtungszeitraum 2001-2021). In unserer Patientenkohorte erhielten 5 Patienten eine POEM, die hierfür an spezielle Zentren überwiesen wurden. Das Therapieansprechen und die Komplikationen nach POEM können in unserer Studie aufgrund der niedrigen Anzahl der Patienten sowie des uneinheitlichen Nachbeobachtungszeitraumes nicht adäquat beurteilt werden. Langzeitstudien über die POEM

sind weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Zusammenfassend wäre, wie von der aktuellen europäischen Achalasie-Leitlinien empfohlen, bei der Wahl des Therapieverfahrens die Präferenz des Patienten, die Komorbiditäten, mögliche Komplikationen und die Kompetenz eines Zentrums zu beachten (Nijhuis et al., 2020). Dabei zeigen unsere Daten, dass zumindest für die PD und die LHM keine Altersgrenze gilt und beide Verfahren sicher und effektiv eingesetzt werden können. Insgesamt haben Achalasiepatienten nach sequentiellen Ballondilatationen, LHM oder POEM vergleichbare Raten an Therapieansprechen (Oude Nijhuis et al., 2020), was sich auch in unserer Untersuchung zeigte.

Mit zunehmender Anwendung der HRM und Etablierung der Chicago Klassifikation können möglicherweise zukünftig auch individuellere Therapieempfehlungen und Einschätzungen über das Therapieansprechen basierend auf dem Achalasie-Typ ausgesprochen werden (Pesce & Sweis, 2021). Rohof et al. werteten die Daten des European-Achalasia-Trials bezüglich der zwei Jahres Erfolgsrate nach PD und LHM in Hinsicht des manometrischen Subtyps aus. Hierbei zeigte sich, dass das Therapieansprechen bei Patienten mit Achalasie-Typ II signifikant höher war als bei Typ I oder Typ III (96% vs. 81% und 66%, $p < 0.01$). Patienten mit Achalasie-Typ II hatten signifikant höhere Raten an Therapieansprechen nach PD verglichen zur LHM (100% vs. 93%, $p < 0.05$), die LHM erzielte dagegen häufiger als die PD ein Therapieansprechen bei Patienten mit Achalasie-Typ III (86% vs. 40%, $p = 0.12$). Patienten mit Achalasie-Typ I hatten vergleichbare Therapieansprechen nach LHM und PD (81% vs. 85%, $p = 0.84$) (W. O. Rohof et al., 2013). In unserer retrospektiven Studie hatten Patienten mit Achalasie-Typ II ebenfalls signifikant häufiger ein qualitatives Therapieansprechen als Patienten mit Achalasie-Typ I ($p = 0.03$). Eine wesentliche Ursache könnte in den Unterschieden der verbliebenen Ösophagusperistaltik liegen. So ist bei der Achalasie-Typ II eine Restperistaltik in Form von panösophagealen Kompressionen vorhanden, bei Typ I liegt eine Amotilität vor. Da eine Achalasie-Typ II im Erkrankungsverlauf auch in eine Achalasie-Typ I übergehen kann (Rosien, U. 2021), sollten Patienten schnellstmöglich eine Therapie erhalten, um die längerfristige Lebensqualität zu erhalten und Re-Interventionen zu vermeiden. Die amerikanische Leitlinie des ACG empfiehlt Patienten mit Achalasie-Typ III die Durchführung einer POEM oder LHM. Ein Vorteil der POEM gegenüber der LHM ist, dass die Länge der Myotomie den Befunden der HRM individuell angepasst werden kann. Somit können auch längere Segmente der tubulären Muskulatur gespalten werden, die spastische Kontraktionen und retrosternale Schmerzen verursachen (Vaezi et al., 2020).

Quantitatives Therapieansprechen

Um das Therapieansprechen der Achalasiepatienten genauer zu beurteilen und zu quantifizieren wurde die rES-D berechnet. Die rES-D stellt die postinterventionelle Veränderung des ES relativ zum ES Ausgangswert dar (siehe unter 2.3.2). Insbesondere können die Auswirkungen einer Therapie auf die Symptome der Patienten erfasst werden, die einen hohen präinterventionellen ES haben und klinisch von einer Therapie profitieren aber formal kein Therapieansprechen erreichen ($ES > 3$).

In unserer Studie fand sich nach PD, LHM und POEM ein vergleichbares quantitatives Therapieansprechen beider Altersgruppen und aller Achalasie-Subgruppen. Sowohl in Hinblick auf die Erstintervention als auch auf die Letztintervention führten die drei Behandlungsverfahren, gemessen an der rES-D, vergleichsweise effektiv zu einer Besserung der Ausgangssymptome ohne signifikanten Unterschied ($p > 0.05$) (siehe unter 3.5). Werden die unterschiedlichen Achalasie-Typen betrachtet, so fand sich zwar ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das qualitative Therapieansprechen (signifikant häufiger bei Achalasie-Typ II als bei Achalasie-Typ I, $p = 0.01$) jedoch fand sich kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf das quantitative Therapieansprechen gemessen an der rES-D ($p = 0.06$).

Per Definition hatten 12/46 (26%) Patienten in unserer Studie kein qualitatives Therapieansprechen (siehe unter Abb. 8). Bezogen auf das quantitative Therapieansprechen und die rES-D wiesen nur 6/46 (13%) Patienten keinen Effekt oder eine Verschlechterung nach Letztintervention auf und 40/46 (87%) hatten durch die Therapie eine Symptomverbesserung (siehe unter Abb. 10).

Die rES-D ist keine Standardgröße und zum aktuellen Zeitpunkt weder evaluiert noch validiert, welches jedoch Ziel zukünftiger Untersuchungen sein könnte. Bisher wurde in der verfügbaren Literatur das Therapieansprechen qualitativ durch den ES bewertet. Zur Beurteilung des quantitativen Therapieansprechens gäbe es mit der rES-D einen neuen aussagekräftigeren Parameter und die rES-D könnte zum Vergleich verschiedener Therapieverfahren herangezogen werden.

Komplikationen

Die Patienten, die zuletzt kein Therapieansprechen hatten, wurden genauer betrachtet (siehe Abb. 9 und 10). Ein Patient entwickelte nach LHM eine iatrogene Gastroparese mit den

typischen Symptomen einer Magenentleerungsstörung wie postprandialem Völlegefühl und Übelkeit. Ein Patient, der eine Re-POEM erhalten hatte, beschrieb postinterventionell keine Symptomverbesserung. Ein weiterer Patient (Achalasia-Typ I) hatte zehnfach pneumatische Dilatationen und im Anschluss eine LHM erhalten und beschrieb auch postoperativ persistierende Achalasiesymptome. Bei einer Patientin, die im postoperativen Verlauf nach LHM eine Zunahme der Achalasiesymptome beschrieb, hatte sich die Fundusmanschette nach Fundoplicatio gelöst und sie litt unter progredienten Refluxbeschwerden. 9/46 (20%) Patienten verspürten nach Letztintervention Refluxsymptome. Hierbei traten nach LHM Refluxsymptome signifikant häufiger auf als nach PD oder POEM ($p=0.03$). Eine endoskopische Diagnostik, ob eine GERD vorlag, wurde nicht durchgeführt und war nicht Ziel der Studie. In aktuellen Studien findet sich, dass Patienten nach POEM häufiger an einer GERD erkranken als nach LHM oder PD. Hierbei zeigten sich überwiegend leichte Refluxösophagitiden Grad A und B nach Los Angeles Klassifikation (Schlottmann et al., 2018; Werner et al., 2019, Ponds et al., 2019).

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Achalasiepatienten wurde durch Fragen in Anlehnung an den ASQ und den GIQLI erhoben (siehe Anlage 4). Erfasst wurden unter anderem der krankheitsbedingte Leidensdruck, die krankheitsbedingte Angst und die alltäglichen Einschränkungen aufgrund der Erkrankung. Die Patienten sollten anhand von fünf Schweregraden ihre Beeinträchtigung vor und nach Therapie bewerten (siehe unter 3.6). 33/46 (72%) Patienten gaben an vor Therapie einen sehr schweren oder schweren krankheitsbedingten Leidensdruck verspürt zu haben. Zudem berichteten 18/46 (39%) Patienten alltäglich (meistens oder immer) aufgrund der Erkrankung beeinträchtigt gewesen zu sein und 20/46 (43%) verspürten eine alltäglich krankheitsbedingte Angst. Postinterventionell zeigte sich eine signifikante Verbesserung aller Häufigkeiten, z.B. eine Verbesserung des sehr schweren und schweren Leidensdrucks (72% vs. 6%, $p<0.001$), der alltäglichen Beeinträchtigung (39% vs. 13%, $p<0.001$) und der alltäglichen krankheitsbedingten Angst (43% vs. 6%, $p<0.001$). Somit zeigte sich, dass, obwohl nur 34/46 (74%) Patienten qualitatives Therapieansprechen erreichten, sich die subjektive krankheitsbezogene Lebensqualität im Alltag der Patienten besserte. Dies spiegelt sich auch in der rES-D wider, die zeigt, dass sich die Symptome von 40/46 (87%) Patienten durch die Therapien zumindest partiell verbesserten und mehr Patienten ein quantitatives als ein qualitatives Therapieansprechen verzeichneten.

Chrystoja et al. untersuchten prospektiv die spezifische krankheitsbezogene Lebensqualität von 50 therapienaiven Achalasiepatienten nach PD und LHM anhand des ASQ und weiterer Fragebögen zur generellen und gastrointestinalen Lebensqualität. Beide Therapieverfahren zeigten ein Jahr postinterventionell vergleichbare Verbesserungen des ASQ-Scores ($p=0.23$) bei unterschiedlichen Raten des Therapieerfolges (77% nach PD vs. 100% nach LHM). In der weiteren Beobachtung zeigte sich nach fünf Jahren, unabhängig vom Therapieverfahren, eine erneute Symptomzunahme und geringere Verbesserung des ASQ-Scores ($p=0.95$) (Chrystoja et al., 2016). Gray et al. untersuchten in einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie die physische und mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität von behandelten Achalasiepatienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus der Bevölkerung. Die Achalasiepatienten hatten die letzte Intervention (PD, LHM oder beides) vor durchschnittlich 5.7 Jahren erhalten. Die Ergebnisse zeigten, dass Achalasiepatienten auch nach Therapie eine signifikant schlechtere physische gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life) im Vergleich zur Normalbevölkerung hatten (Gray et al., 2017). Zum Teil blieben die Patienten in unserer Untersuchung auch nach Therapie durch die Erkrankung eingeschränkt. Gründe hierfür können stattgehabte Komplikationen sowie auch persistierende dysphagische Beschwerden sein. Die Dysphagie wurde von 70% der Patienten nach Therapie angegeben und war damit das am häufigsten persistierende Symptom (vs. 98% vor Therapie) (siehe Abb. 12). Weiterhin benötigten 20/46 (43%) Patienten mindestens eine Re-Intervention, was zu einer subjektiv verminderten Lebensqualität beitragen könnte.

4.3 Entartungsrisiko bei Achalasie

Die jährliche Anzahl an Neuerkrankungen des Ösophaguskarzinoms in Deutschland beträgt mit steigender Inzidenz des Adenokarzinoms ca. 7000-8000 pro Jahr (Zentrum für Krebsregisterdaten RKI, 2018). In der Literatur wird die Achalasie als ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms und als Präkanzerose beschrieben (Tustumi et al., 2017; Porschen et al., 2019; Rosien, U. 2021) und Achalasiepatienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein höheres Risiko an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken (Leeuwenburgh et al., 2010; Oude Nijhuis et al., 2020). In der Literatur finden sich verschiedene Angaben bezüglich der Entartungsrate bei Achalasiepatienten, die mitunter durch unterschiedliche Studiendesigns (Länge des Follow-up, retrospektives bzw. prospektives Studiendesign, Land) zu erklären sind (Oude Nijhuis et al., 2020). In unserer Studiengruppe war

zum Zeitpunkt der Datenerhebung kein Patient an einem Ösophaguskarzinom erkrankt, jedoch gab es keinen einheitlichen Nachbeobachtungszeitraum nach Diagnosestellung oder Therapie. In einer italienischen prospektiven Kohortenstudie wurden 566 Achalasiepatienten nach Diagnosestellung über durchschnittlich 15.5 Jahre beobachtet. Alle Patienten erhielten entweder eine PD, eine LHM oder eine medikamentöse Therapie (Nifedipin) und wurden in regelmäßigen Abständen (nach 1, 3, und 5 Jahren, danach alle 3 Jahre) endoskopisch untersucht. Es zeigte sich, dass Achalasiepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ein signifikant höheres Risiko hatten, an einem Plattenepithel- und Adenokarzinom des Ösophagus zu erkranken (Zagari et al., 2021). Insbesondere männliche Achalasiepatienten hatten ein signifikant höheres Entartungsrisiko als weibliche Patientinnen. Auch eine schwedische Studie kam zu diesem Ergebnis (Zendeled et al., 2011). Insgesamt fand sich in der italienischen Studie eine niedrige Rate an Erkrankungen. Das absolute jährliche Risiko an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken lag, mit steigendem Risiko ab 20 Jahre nach Diagnosestellung, bei 0.24%. Die meisten Patienten entwickelten in der italienischen Langzeitstudie ein Plattenepithelkarzinom. Keiner der Achalasiepatienten hatte eine POEM erhalten, da dieses Verfahren zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht etabliert war. Da Patienten nach POEM eine GERD entwickeln können (Werner et al., 2019; Karyampudi et al., 2020), wäre es möglich, dass zukünftig nach Etablierung der POEM, die Anzahl der Adenokarzinome bei Achalasiepatienten steigt, da die GERD ein bekannter Risikofaktor hierfür ist (Rainer Porschen et al., 2019). In den aktuellen europäischen Leitlinien wird nach Expertenmeinung empfohlen bei Patienten, die mit einer Myotomie ohne Anti-Reflexmaßnahmen behandelt worden sind, eine Verlaufsendsoskopie zum Screening auf eine GERD durchzuführen (Nijhuis et al., 2020). Möglicherweise könnte bei Vorliegen von Refluxsymptomen ein regelmäßiges Screening auf eine GERD zur Karzinomprävention und somit zu einer längerfristigen Wahrung der Lebensqualität von Achalasiepatienten beitragen.

4.4 Limitationen und Ausblick der Arbeit

Einschränkungen dieser Arbeit sind die kleinen und heterogenen Kohorten des Patientenalters, der Achalasie-Typen und der drei Therapieverfahren. Dies ist einerseits auf die geringe Teilnahmequote der Achalasiepatienten an der Studie (50%), andererseits auf die niedrigen Prävalenz- und Inzidenzzahlen der Erkrankung zurückzuführen. Die POEM stellt mittlerweile ein etabliertes Therapieverfahren dar; jedoch wird diese nur von spezialisierten Zentren und

erfahrenen Endoskopikern angeboten und war in unserer Studie ein selten angewandtes Verfahren. Eine weitere Limitation ist das retrospektive Design der Studie. In den meisten Fällen erfolgten in den Fragebögen unvollständige Angaben der Daten des Interventions- und Re-Interventionszeitpunktes. Dies ließ keine Aussagen bezüglich des Zeitraumes zwischen den Interventionen, dem Anhalten eines Therapieansprechens und dem Nachbeobachtungszeitraum zu. Einschränkend ist zudem zu bemerken, dass aus den Daten nicht hervorgeht, inwiefern der allgemeine Gesundheitszustand älterer Patienten präoperativ beurteilt wurde oder ob z.B. Frailty als multidimensionales geriatrisches Syndrom (Benzinger et al., 2021) ein Ausschlusskriterium war und somit möglicherweise nur die gesunden Patienten für eine LHM oder POEM selektiert wurden. Die Ballongröße bei Patienten mit PD wurde in der Studie nicht erfasst, ein standardisiertes Dilatationsschema lag nicht vor. Zudem gab es keinen einheitlichen Zeitraum des Follow-up, sodass einige Patienten den ES und Fragen zur Lebensqualität unmittelbar nach einer Intervention bzw. OP angegeben haben und bei einigen Patienten die Intervention zeitlich deutlich zurücklag. Bezüglich der Rate an postinterventioneller- bzw. operativer GERD kann keine Aussage getroffen werden, da keine endoskopische Diagnostik erfolgte. Es wäre denkbar, dass insbesondere Patienten mit vorbestehenden Refluxsymptomen eine Intervention mit Anti-Refluxmaßnahmen wie die LHM mit Fundoplikatio erhielten und von Interventionen wie einer POEM abgesehen wurde. Regelmäßige Symptomabfragen mittels ES und Instrumenten wie dem ASQ oder GIQLI vor- und nach einer Intervention würden eine zuverlässigere Beurteilung des subjektiven Therapieansprechens ermöglichen und ein Rezidiv möglicherweise früher entdecken. In unserem Fragebogen wurden einige Fragen in Anlehnung an das ASQ und den GIQLI gestellt, jedoch erfragten wir neben dem ES keinen gesamten Symptomscore, was keine validierte Auswertung der subjektiven Lebensqualität ermöglichte. Interessant wären weitere umfassende Studien zur Länge des diagnostischen Fensters in unterschiedlichen Altersgruppen sowie Studien zur Detektion weiterer Risikofaktoren, die eine verzögerte Diagnose bedingen. Zudem werden Langzeitstudien über die POEM zum langfristigen Therapieansprechen, der Lebensqualität sowie den Komplikationen wie der GERD und dem Karzinomrisiko benötigt. Da bisherige Therapiestrategien auf eine Verbesserung der Symptome abzielen, jedoch die Ursache der Erkrankung noch nicht therapiert werden kann (Pesce & Sweis, 2021), ist in Zukunft das weitere Verständnis der Entstehung der Achalasie zur Prävention und gezielten Therapie vor Manifestation essentiell. Furuzawa-Carballeda et al. diskutierten den möglichen

Ansatz einer immunmodulativen Therapie im frühen Erkrankungsstadium bei autoimmuner Erkrankungskomponente in genetisch prädisponierten Patienten. Ein weiterer beschriebener Ansatz ist die Transplantation neurogener Stammzellen, um die degenerierten funktionslosen Neuronen zu ersetzen (Furuzawa-Carballeda et al., 2016). Eine gelegentlich angewandte Untersuchung ist der Endoflip™ (Impedance Planimetry System, Fa. Medtronic), der Messungen des Durchmessers und der Dehnbarkeit am ösophagogastralen Übergang ermöglicht. Anhand von Normwerten soll zukünftig eine intraoperative Anwendung das Ergebnis einer Myotomie optimieren und die Wahrscheinlichkeit des postinterventionellen Reflux vorausgesagt werden (Von Rahden et al., 2014). Die rES-D, die wir berechneten um das quantitative Therapieansprechen der Patienten darzustellen, könnte in zukünftigen Studien evaluiert und validiert werden. Somit gäbe es neben dem ES einen Parameter zur Beurteilung des quantitativen Therapieansprechens, der die Auswirkungen der Therapien auf die Ausgangssymptomatik der Achalasiepatienten widerspiegelt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser retrospektiven Arbeit wurden die Therapieverfahren pneumatische Dilatation (PD), laparoskopische Heller Myotomie mit Fundoplikatio (LHM) und perorale endoskopische Myotomie (POEM) hinsichtlich ihres qualitativen und quantitativen Therapieansprechens bei verschiedenen Achalasiepatienten (Alter $<65/\geq 65$ Jahre, Achalasie-Typ I, II, III) miteinander verglichen. Die Patienten bewerteten die Symptome vor und nach Therapie anhand des Eckardt-Scores (ES). Zudem wurden die Lebensqualität und das diagnostische Fenster erfasst. 46 Achalasiepatienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. Bis zur Diagnosestellung vergingen im Durchschnitt 69.1 ± 125.6 Monate. Patienten ≥ 65 Jahre wurden durchschnittlich 28.8 Monate später diagnostiziert als Patienten <65 Jahre ($p=0.64$). Es fand sich eine moderate inverse Korrelation zwischen Alter und ES vor Therapie (Spearman's $\rho=-0,314$). So wiesen Patienten ≥ 65 Jahre vor Therapie eine signifikant geringere Symptomlast auf als Patienten <65 Jahre ($p=0.01$). 34/46 (74%) Patienten verzeichneten ein qualitatives Therapieansprechen gemäß einem $ES \leq 3$. 32/46 (70%) Patienten benötigten hierfür ≤ 2 Interventionen. Weitere Interventionen brachten nur eine geringe Rate an Therapieansprechen. 12/46 (26%) Patienten hatten kein Therapieansprechen erreicht ($ES > 3$). Es zeigte sich keines der drei Therapieverfahren in Hinblick auf das qualitative Therapieansprechen einem anderen überlegen und die Patienten beider Altersgruppen profitierten vergleichsweise von den Interventionen ($p > 0.05$). Patienten mit Achalasie-Typ II hatten signifikant häufiger ein qualitatives Therapieansprechen als Patienten mit Achalasie-Typ I ($p=0.03$). Zur Beurteilung des quantitativen Therapieansprechens wurde die relative Eckardt-Score Differenz (rES-D) entwickelt und berechnet, die die postinterventionelle Veränderung des ES relativ zum ES Ausgangswert darstellt. Mit der rES-D können Patienten, die von einer Therapie klinisch profitierten, aber formal kein qualitatives Therapieansprechen erreichen ($ES > 3$), identifiziert werden. 40/46 (87%) Patienten verzeichneten eine Symptomverbesserung und mindestens ein partielles quantitatives Therapieansprechen, unabhängig vom Therapieverfahren, Alter und Achalasie-Typ ($p > 0.05$). Es zeigte sich, dass, obwohl nicht alle Patienten ein qualitatives und quantitatives Therapieansprechen erreichten, sich die subjektive krankheitsbedingte Angst, die alltäglichen krankheitsbedingten Einschränkungen und der Leidensdruck aufgrund der Erkrankung durch die Therapien signifikant besserten ($p < 0.001$).

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Allescher, H. D., Feussner, H., & Werner, Y. (2020). Achalasia. *Gastroenterologe*, 15(5), 409–425. <https://doi.org/10.1007/s11377-020-00473-4>
- Allescher, H. D., Storr, M., Seige, M., Gonzales-Donoso, R., Ott, R., Born, P., Frimberger, E., Weigert, N., Stier, A., Kurjak, M., Rösch, T., & Classen, M. (2001). Treatment of achalasia: botulinum toxin injection vs. pneumatic balloon dilation. A prospective study with long-term follow-Up. *Endoscopy*, 33(12), 1007–1017. <https://doi.org/10.1055/S-2001-18935>
- Benzinger, P., Eidam, A., & Bauer, J. M. (2021). Clinical importance of the detection of frailty. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 54(3), 285–296. <https://doi.org/10.1007/s00391-021-01873-z>
- Boeckxstaens, G. E. (2008). Achalasia: virus-induced euthanasia of neurons? *The American Journal of Gastroenterology*, 103(7), 1610–1612. <https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2008.01967.X>
- Boeckxstaens, G. E., Annese, V., Varannes, S. B. des, Chaussade, S., Costantini, M., Cuttitta, A., Elizalde, J. I., Fumagalli, U., Gaudric, M., Rohof, W. O., Smout, A. J., Tack, J., Zwinderman, A. H., Zaninotto, G., & Busch, O. R. (2011a). Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller’s myotomy for idiopathic achalasia. *The New England Journal of Medicine*, 364(19), 1807–1816. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1010502>
- Boeckxstaens, G. E., Annese, V., Varannes, S. B. des, Chaussade, S., Costantini, M., Cuttitta, A., Elizalde, J. I., Fumagalli, U., Gaudric, M., Rohof, W. O., Smout, A. J., Tack, J., Zwinderman, A. H., Zaninotto, G., & Busch, O. R. (2011b). Pneumatic Dilation versus Laparoscopic Heller’s Myotomy for Idiopathic Achalasia. *New England Journal of Medicine*, 364(19), 1807–1816. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1010502/SUPPL_FILE/NEJMOA1010502_DISCLOSURES.PDF
- Boeckxstaens, G. E., Zaninotto, G., & Richter, J. E. (2014). Achalasia. In *The Lancet* (Vol. 383, Issue 9911, pp. 83–93). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60651-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60651-0)
- Cappell, M. S., Stavropoulos, S. N., & Friedel, D. (2020). Updated Systematic Review of Achalasia, with a Focus on POEM Therapy. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(1), 38–65. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05784-3>
- Chrystoja, C. C., Darling, G. E., Diamant, N. E., Kortan, P. P., Tomlinson, G. A., Deitel, W., Laporte, A., Takata, J., & Urbach, D. R. (2016). Achalasia-Specific Quality of Life After Pneumatic Dilation or Laparoscopic Heller Myotomy With Partial Fundoplication: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, 111(11), 1536–1545. <https://doi.org/10.1038/AJG.2016.402>
- Clarrett D., & Hachem C. (2019). Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*, June, 268–278. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-41509-5.00024-4>
- Eckardt, V F, Ko, U., Hne, È., Junginger, T., & Westerm Eier, T. (1997). *Risk Factors for Diagnostic Delay in Achalasia*.

- Eckardt, Volker F, Aignherr, C., & Bernhard, G. (1992). Predictors of Outcome in Patients With Achalasia Treated by Pneumatic Dilation. *GASTROENTEROLOGY*, *103*, 1732–1736.
- El-Takli, I., O'brien, P., Chb Frcpc, M. B., Paterson, W. G., Frcpc, M. D., & Paterson, W. G. (2006). Clinical diagnosis of achalasia: How reliable is the barium x-ray? In *Can J Gastroenterol* (Vol. 20, Issue 5).
- Eypasch, E., Williams, J. I., Wood-Dauphinee, S., Ure, B. M., Schmulling, C., Neugebauer, E., & Troidl, H. (1995). Gastrointestinal Quality of Life Index: Development, validation and application of a new instrument. *British Journal of Surgery*, *82*(2), 216–222. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800820229>
- Farrokhi, F., & Vaezi, M. F. (2007). Idiopathic (primary) achalasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *2*(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-38>
- Fisichella, P. M., Dan, A. E., Ae, R., Ae, F. P., Ae, I. N., & Patti, M. G. (2008). *Clinical, Radiological, and Manometric Profile in 145 Patients with Untreated Achalasia*. 6. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9656-z>
- Furuzawa-Carballeda, J., Torres-Landa, S., Valdovinos, M. Á., Coss-Adame, E., Del Campo, L. A. M., & Torres-Villalobos, G. (2016). New insights into the pathophysiology of Achalasia and implications for future treatment. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 22, Issue 35, pp. 7892–7907). Baishideng Publishing Group Co., Limited. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i35.7892>
- Gockel, I., Müller, M., & Schumacher, J. (2012). Achalasie - Eine oft zu spät diagnostizierte und ätiologisch ungeklärte Krankheit. In *Deutsches Arzteblatt International* (Vol. 109, Issue 12, pp. 209–214). Deutscher Arzte-Verlag GmbH. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0209>
- Gray, R. T., Coleman, H. G., Lau, K. W., Mccaughey, C., Coyle, P. V, Murray, L. J., & Johnston, B. T. (2017). Heller's myotomy and pneumatic dilatation in the treatment of achalasia: a population-based case-control study assessing long-term quality of life. *Diseases of the Esophagus*, *30*, 1–7. <https://doi.org/10.1111/dote.12445>
- 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), 265–271. <https://doi.org/10.1055/S-0029-1244080>
- Junginger, T., Eckardt, V. F., & Hecker, A. (n.d.). *Die Achalasie: Oft verspätet diagnostiziert, aber meist erfolgreich behandelbar*. 1996. Retrieved March 16, 2021, from <https://www.aerzteblatt.de/archiv/688/Die-Achalasie-Oft-verspaetet-diagnostiziert-aber-meist-erfolgreich-behandelbar>
- Karyampudi, A., Nabi, | Zaheer, Ramchandani, | Mohan, Santosh Darisetty, |, Goud, | Rajesh, Chavan, R., Rakesh Kalapala, |, Guduru, |, Rao, V., Duvvur, |, & Reddy, N. (2020). *Gastroesophageal reflux after per-oral endoscopic myotomy is frequently asymptomatic, but leads to more severe esophagitis: A case-control study*. <https://doi.org/10.1177/2050640620947645>
- Katzka, D. A., & Castell, D. O. (2011). Review article: An analysis of the efficacy, perforation

- rates and methods used in pneumatic dilation for achalasia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 34(8), 832–839. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04816.x>
- Kim, G. H., & Jung, K. W. (2019). [Emerging Issues in Esophageal Motility Diseases]. *The Korean Journal of Gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe Chi*, 73(6), 322–326. <https://doi.org/10.4166/KJG.2019.73.6.322>
- Laurino-Neto, R. M., Herbella, F., Schlottmann, F., & Patti, M. (2018). Evaluation of esophageal achalasia: From symptoms to the Chicago classification. In *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva* (Vol. 31, Issue 2, p. 1376). Colegio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. <https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1376>
- Leeuwenburgh, I., Scholten, P., Alderliesten, J., Tilanus, H. W., Looman, C. W. N., Steijgerberg, E. W., & Kuipers, E. J. (2010). Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: A prospective study. *American Journal of Gastroenterology*, 105(10), 2144–2149. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.263>
- Leyden, J. E., Moss, A. C., & Macmathuna, P. (2014). Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005046.PUB3>
- Madisch, A., Koop, H., Miehle, S., Leers, J., Lorenz, P., Lynen Jansen, P., Pech, O., Schilling, D., Labenz, J., Allescher, H.-D., Bläker, H., Caca, K., Frieling, T., Granderath, F. A., Hörning, A., Hosie, S., Langer, R., Messmann, H., Möller, G., ... Krankenhaus Bethanien, A. (2023). *S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Autor*innen*.
- Menon, S. K., Bangar, T. R., Kaba, A., Shah, R., Menon, P. S., & Shah, N. S. (2008). Triple A syndrome. In *Indian Journal of Pediatrics* (Vol. 75, Issue 9, p. 967). <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0202-7>
- Moonen, A., Annese, V., Belmans, A., Bredenoord, A. J., Varannes, S. B. Des, Costantini, M., Dousset, B., Elizalde, J. I., Fumagalli, U., Gaudric, M., Merla, A., Smout, A. J., Tack, J., Zaninotto, G., Busch, O. R., & Boeckxstaens, G. E. (2016). Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut*, 65(5), 732–739. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2015-310602>
- Niebisch, S., Hadzijusufovic, E., Mehdorn, M., Scheuermann, U., Lyros, O., Schulz, H. G., Jansen-Winkeln, B., Lang, H., & Gockel, I. (2017). Achalasia-an unnecessary long way to diagnosis. *Diseases of the Esophagus*, 30, 1–6. <https://doi.org/10.1093/dote/dow004>
- Nijhuis, R. O., Zaninotto, G., Roman, S., Boeckxstaens, G. E., Fockens, P., Langendam, M. W., Plumb, A. A., Smout, A., Targarona, E. M., Trukhmanov, A. S., Weusten, B., Bredenoord, A. J., Santa, L., & Sant Pau, C. I. (2020). European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterology Journal*, 1, 13–33. <https://doi.org/10.1177/2050640620903213>

- Oude Nijhuis, R. A. B., Zaninotto, G., Roman, S., Boeckxstaens, G. E., Fockens, P., Langendam, M. W., Plumb, A. A., Smout, A. J. P. M., Targarona, E. M., Trukhmanov, A. S., Weusten, B. L. A. M., & Bredenoord, A. J. (2020). European Guideline on Achalasia – UEG and ESNM recommendations. In *United European Gastroenterology Journal* (Vol. 8, Issue 1, pp. 13–34). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/2050640620903213>
- Pesce, M., & Sweis, R. (2021). Advances and caveats in modern achalasia management. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 12. https://doi.org/10.1177/2040622321993437/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_2040622321993437-FIG2.JPEG
- Ponds, F. A., Fockens, P., Lei, A., Neuhaus, H., Beyna, T., Kandler, J., Frieling, T., Chiu, P. W. Y., Wu, J. C. Y., Wong, V. W. Y., Costamagna, G., Familiari, P., Kahrilas, P. J., Pandolfino, J. E., André, ;, Smout, J. P. M., & Bredenoord, A. J. (2019). *Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia A Randomized Clinical Trial*. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8859>
- Rainer Porschen, A., Fischbach, W., Gockel, I., Hollerbach, S., Hölscher, A., Lynen Jansen, P., Miehlke, S., Pech, O., Stahl, M., Thuss-, P., Baretton, G., Ell, C., Goerling, U., Grenacher, L., Kade, B., Trudo Knoefel, W., Körber, J., Lenz, P., Lordick, F., ... med Rainer Porschen, K. (2019). S3-Leitlinie-Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Z Gastroenterol*, 57, 336–418. <https://doi.org/10.1055/a-0833-5712>
- Richter, J. (2011). Editorials The Diagnosis and Misdiagnosis of Achalasia: It Does Not Have to Be so Difficult. *YJCGH*, 9, 1010–1011. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.06.012>
- Richter, J. E. (2020). Tailoring Therapy for Achalasia. In *Gastroenterology & Hepatology* (Vol. 16, Issue 5).
- Richter, J. E., Slone, S., Kumar, A., Jacobs, J., & Velanovich, V. (2021). Accuracy of Achalasia Quality of Life and Eckardt scores for assessment of clinical improvement post treatment for achalasia. *Diseases of the Esophagus*. <https://doi.org/10.1093/dote/daaa080>
- Rohof, W. O. A., & Bredenoord, A. J. (2017). Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. *Current Gastroenterology Reports*, 19(8), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0576-7>
- Rohof, W. O., Salvador, R., Annese, V., Bruley, S., Varannes, D., Chaussade, S., Costantini, M., Elizalde, J. I., Gaudric, M., Smout, A. J., Tack, J., Busch, O. R., Zaninotto, G., & Boeckxstaens, G. E. (2013a). *CLINICAL-ALIMENTARY TRACT Outcomes of Treatment for Achalasia Depend on Manometric Subtype*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.027>
- Rohof, W. O., Salvador, R., Annese, V., Bruley, S., Varannes, D., Chaussade, S., Costantini, M., Elizalde, J. I., Gaudric, M., Smout, A. J., Tack, J., Busch, O. R., Zaninotto, G., & Boeckxstaens, G. E. (2013b). *CLINICAL-ALIMENTARY TRACT Outcomes of Treatment for Achalasia Depend on Manometric Subtype*. *YGAST*, 144, 718–725. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.027>

- Rosien, U., Berg, T., Layer, P.: Facharztwissen Gastroenterologie und Hepatologie. 2. Auflage, pp. 390-394. Urban & Fischer Verlag/Elsevier 2021
- Schechter, R. B., Lemme, E. M. O., Novais, P., & Biccias, B. (2011). Achalasia in the elderly patient: A comparative study. *Arquivos de Gastroenterologia*, 48(1), 19–23. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032011000100005>
- Schlottmann, F., Lockett, D. J., Fine, J., Shaheen, N. J., & Patti, M. G. (2018). Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery*, 267(3), 451–460. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002311>
- Slone, S., Kumar, A., Jacobs, J., Velanovich, V., & Richter, J. E. (2021). Accuracy of Achalasia Quality of Life and Eckardt scores for assessment of clinical improvement post treatment for achalasia. *Diseases of the Esophagus : Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 34(2). <https://doi.org/10.1093/dote/doaa080>
- Tustumi, F., Bernardo, W. M., Da Rocha, J. R. M., Szachnowicz, S., Seguro, F. C., Bianchi, E. T., Sallum, R. A. A., & Cecconello, I. (2017). Esophageal achalasia: a risk factor for carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus*, 30, 1–8. <https://doi.org/10.1093/dote/dox072>
- Urbach, D. R., Tomlinson, G. A., Harnish, J. L., Martino, R., & Diamant, N. E. (2005). A measure of disease-specific health-related quality of life for achalasia. *The American Journal of Gastroenterology*, 100(8), 1668–1676. <https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2005.50141.X>
- Vaezi, M. F., Pandolfino, J. E., Yadlapati, R. H., Greer, K. B., & Kavitt, R. T. (2020). ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol*, 115, 1393–1411. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000731>
- van Hoeij, F. B., Prins, L. I., Smout, A. J. P. M., & Bredenoord, A. J. (2019). Efficacy and safety of pneumatic dilation in achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterology and Motility : The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 31(7). <https://doi.org/10.1111/NMO.13548>
- Vela, M. F., Richter, J. E., Khandwala, F., Blackstone, E. H., Wachsberger, D., Baker, M. E., & Rice, T. W. (2006). *The Long-term Efficacy of Pneumatic Dilatation and Heller Myotomy for the Treatment of Achalasia*. [https://doi.org/10.1053/S1542-3565\(05\)00986-9](https://doi.org/10.1053/S1542-3565(05)00986-9)
- Von Rahden, B. H. A., Filser, J., Seyfried, F., Veldhoen, S., Reimer, S., & Germer, C.-T. (2014). Diagnostik und Therapie der Achalasie. *Chirurg*, 85, 1055–1063. <https://doi.org/10.1007/s00104-014-2803-1>
- Werner, Y. B., Hakanson, B., Martinek, J., Repici, A., von Rahden, B. H. A., Bredenoord, A. J., Bisschops, R., Messmann, H., Vollberg, M. C., Noder, T., Kersten, J. F., Mann, O., Izbicki, J., Pazdro, A., Fumagalli, U., Rosati, R., Germer, C.-T., Schijven, M. P., Emmermann, A., ... Rösch, T. (2019). Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia. *New England Journal of Medicine*, 381(23), 2219–2229. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1905380/SUPPL_FILE/NEJMOA1905380_DATA-

- World Medical Association. (1964). *WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. 353(1), 1418–1419.
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- Yadlapati, R., Pandolfino, J. E., Fox, M. R., Bredenoord, A. J., & Kahrilas, P. J. (2021). What is New in Chicago Classification version 4.0? *Neurogastroenterol Motil*, 33(1), 14053.
<https://doi.org/10.1111/nmo.14053>
- Zagari, R. M., Marasco, G., Tassi, V., Ferretti, S., Lugesesi, M., Fortunato, F., Bazzoli, F., & Mattioli, S. (2021). Risk of Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Esophagus in Patients With Achalasia: A Long-Term Prospective Cohort Study in Italy. *American Journal of Gastroenterology*, 116(2), 289–295.
<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000955>
- Zaninotto, G., Bennett, C., Boeckxstaens, G., Costantini, M., Ferguson, M. K., Pandolfino, J. E., Patti, M. G., Ribeiro, U., Richter, J., Swanstrom, L., Tack, J., Triadafilopoulos, G., Markar, S. R., Salvador, R., Faccio, L., Andreollo, N. A., Cecconello, I., Costamagna, G., Da Rocha, J. R. M., ... Zaninotto, G. (2018). 41 ALMA (Association of patients with achalasia, ONLUS). *Diseases of the Esophagus*, 31, 1–29. <https://doi.org/10.1093/dote/doy071>
- Zendejdel, K., Nyrén, O., Edberg, A., & Ye, W. (2011). Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *American Journal of Gastroenterology*, 106(1), 57–61. <https://doi.org/10.1038/AJG.2010.449>
- Zerbib, F., Thétiot, V., Richy, F., Benajah, D. A., Message, L., & Lamouliatte, H. (2006). Repeated pneumatic dilations as long-term maintenance therapy for esophageal achalasia. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(4), 692–697.
<https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2006.00385.X>
- Zhou, M. J., Kamal, A., Daniel, ·, Freedberg, E., David Markowitz, ·, Clarke, J. O., & Jodorkovsky, D. (2021). *Type II Achalasia Is Increasing in Prevalence*. 66, 3490–3494.
<https://doi.org/10.1007/s10620-020-06668-7>

Ich bedanke mich herzlichst bei Frau PD Dr. med. Ulrike von Arnim für die exzellente Betreuung meiner Promotion, den wissenschaftlichen Austausch sowie die kritische Durchsicht meiner Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank geht an Herrn Dr. Wilfried Obst für die konstant großartige Unterstützung meines Promotionsvorhabens, den regen Austausch und die zahlreichen Anmerkungen.

Des Weiteren bedanke mich herzlichst bei Herrn Dirk Schomburg für die umfangreiche Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Retrospektive Analyse interventionell-operativer Therapieverfahren und deren Outcome bei Achalasiepatienten

in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Frau PD Dr. med. Ulrike von Arnim, Herrn Dr.med. Wilfried Obst, Herrn Dirk Schomburg

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Hamburg, den

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.



Patienteninformation und Einwilligungserklärung

„Therapiestrategien und deren Einfluss auf die Lebensqualität von Achalasie-Patienten“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde in der Vergangenheit die Erkrankung Achalasie diagnostiziert und Sie sind nach Meinung Ihres behandelnden Arztes geeignet, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Der Zweck dieser Studie ist die Untersuchung, in wie weit unterschiedliche Therapiestrategien bei unterschiedlichen Patientengruppen mit der Diagnose Achalasie Auswirkungen auf deren Lebensqualität haben.

Darüber hinaus soll es zur Abschätzung des Risikos der Entstehung eines Ösophaguskarzinoms (Speiseröhrenkrebs) und der damit verbundenen Notwendigkeit zur regelmäßigen Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie (Spiegelung von Speiseröhre, Magen und Zwölffingerdarm), dienen.

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

An dieser Studie werden insgesamt ungefähr 100 Personen teilnehmen.

Die Beantwortung des beiliegenden Fragebogens wird ca. 15 Minuten in Anspruch nehmen.

Durch die daraus resultierende Optimierung im Achalasie-Management helfen Sie uns noch besser individuelle Therapiestrategien für Patienten für Ihnen zu etablieren. Des Weiteren soll es gelingen, die Erkrankung früher zu erkennen und eine optimale für den Patienten individuell angepasste Therapie und Nachsorge zu gewährleisten – zur Steigerung Ihrer Lebensqualität.

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an:

Pauline Reckert
Studienkoordinatorin,
Doktorandin

Tel. +49 15237091407
Mail: pauline.reckert@gmail.com

PD Dr. med. Ulrike von Arnim
Studienleiterin,
Leitende Oberärztin der Klinik für
Gastroenterologie, Hepatologie und
Infektiologie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.B.
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. 0391 67 13100



„Therapiestrategien und deren Einfluss auf die Lebensqualität bei Achalasie-Patienten“

Magdeburg, Januar 2021

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

mit diesem Schreiben erhalten Sie einen Fragebogen über Ihre Achalasie Erkrankung. Wir möchten mit der Auswertung Ihrer und der Daten von ca. 100 anderen Achalasie Patienten wertvolle Informationen gewinnen, um die Vorsorge, Therapie und Nachsorge der Erkrankung zu optimieren.

Oft vergeht zwischen Auftreten der ersten Symptome und endgültiger Diagnosestellung eine lange Zeit. Dadurch, dass die Erkrankung selten ist, gibt es bisher keinen einheitlichen Standard der Früherkennung einer Achalasie und der Nachsorge der Patienten nach Therapie.

Ich wäre Ihnen sehr dankbar, wenn Sie sich die Zeit nehmen und den Fragebogen ausfüllen. Damit helfen Sie uns und weiteren Patienten die von der Erkrankung betroffen sind oder in Zukunft erkranken.

Anbei haben wir einen frankierten Briefumschlag für Sie vorbereitet, den Sie direkt mit dem Fragebogen und der Einwilligungserklärung zurück zu uns senden können.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

KA423 Retrospektive Analyse interventionell-operativer Therapiestrategien und deren Outcome bei Achalasie-Patienten

Autoren [Reckert P¹](#), [Obst W¹](#), [Weigt J¹](#), [Keitel-Anselmino V¹](#), [Schomburg D¹](#), [von Arnim U¹](#)

Institut 1 Universitätsklinik Magdeburg, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland

DOI [10.1055/s-0042-1754984](#)

Die Lebensqualität von Achalasie-Patienten ist oft eingeschränkt. Die Diagnosestellung erfolgt verzögert. Empfohlene Therapieformen sind die pneumatische Dilatation (PD), die laparoskopische Heller Myotomie mit Fundoplikatio (LHM) und die perorale endoskopische Myotomie (POEM). Welcher Patient von welcher Therapieform am meisten profitiert, ist Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Retrospektive Analyse unterschiedlicher Interventionen und deren Outcome bei Achalasie-Patienten.

Wir versendeten 96 Fragebögen an Achalasie-Patienten unserer Klinik, die von 2001-2021 behandelt wurden. Diese enthielten Fragen zur Symptomatik, Art und Anzahl der Interventionen sowie Komplikationen. Die Patienten wurden nach Achalasie-Typ, Therapieverfahren und Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) aufgeteilt, um ein Therapieansprechen (Eckardt-Score ≤ 3) zu erfassen.

46/96 Fragebögen konnten komplett ausgewertet werden. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 49.6 Jahre [SD 15.2, Range 18-77 in Jahre]. Der Achalasie-Typ I lag bei 33 (72%) Patienten, Typ II bei 12 (26%) und Typ III bei einem (2%) Patienten vor. Das diagnostische Fenster betrug im Durchschnitt 69,1 Monate [Median 24, IQR 48.5, Range 1-648 in Monate]. 46% (21/46) hatten ein Therapieansprechen nach erster Intervention. 41% (15/37) hatten hierbei initial ein Ansprechen nach PD, 67% (4/6) nach LHM und 67% (2/3) nach POEM. Nach mehreren Interventionen (im Durchschnitt 1.9) hatten 74% (34/46) ein Therapieansprechen. Ein signifikanter Unterschied im Erreichen des Therapieansprechens bestand zwischen den Interventionen nicht ($p = 0,34$). Patienten mit Achalasie-Typ II hatten signifikant häufiger ein Therapieansprechen als mit Achalasie-Typ I ($p = 0,01$). Zwischen den Altersgruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Therapieansprechens ($p = 0,72$). Postinterventionell waren die Regurgitation (1), der Gewichtsverlust (2) und der subjektive krankheitsbezogene Leidensdruck (3) signifikant verbessert ($p < 0.001$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Interventionen [$p = 0,73$ (1), $p = 0,46$ (2), $p = 0,39$ (3)].

Achalasie-Patienten werden immer noch zu spät diagnostiziert. Sie profitieren unabhängig vom Alter von den empfohlenen Therapieverfahren. Ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf ein Therapieansprechen zwischen PD, LHM und POEM bestand nicht. Einschränkend sind unsere Daten in Bezug auf die POEM ($n = 5$) und Patienten mit Achalasie-Typ III ($n = 1$) zu bewerten.

Fragebogen – Achalasie

„Therapiestrategien und deren Einfluss auf die Lebensqualität bei Achalasie-Patienten“

Dieser Fragebogen soll einen umfassenden Eindruck bezüglich Ihrer Achalasie-Erkrankung verschaffen.

Dabei werden Sie nach persönlichen Daten, Angaben zu Ihrer persönlichen Einschätzung, der Diagnostik, Symptomatik und Therapie sowie möglichen Begleiterkrankungen und Ihrer Medikamenteneinnahme befragt.

Bitte füllen Sie die entsprechenden Felder in Blockschrift aus oder kreuzen Sie die zutreffenden Kästchen an.

Falls Sie eine Frage nicht beantworten können, so überspringen Sie diese.

Datenblatt

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____._____._____ Alter: _____ Jahre

Adresse: _____, _____, _____
_____ (Straße, Hausnummer) (PLZ, Wohnort)

Telefon: _____

Körpergröße: _____ cm Körpergewicht: _____ kg

Beruf: _____

Herkunft: Deutschland andere: _____

Geschlecht: männlich weiblich divers

Alkohol: täglich gelegentlich nie

Rauchen: ja nein ehemals

Wenn ja, Anzahl der Zigaretten pro Tag: _____

Einschätzung zu Einschränkungen vor und nach Therapie

Bitte bewerten Sie die folgenden Fragen bezüglich Ihrer Erkrankung:

1.) Wie oft hatten/haben Sie Spaß und Freude am Essen?

	immer	meistens	hin und wieder	selten	nie
vor Therapie	<input type="checkbox"/>				
nach Therapie	<input type="checkbox"/>				

2.) Wie oft mussten/müssen Sie auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten?

	immer	meistens	hin und wieder	selten	nie
vor Therapie	<input type="checkbox"/>				
nach Therapie	<input type="checkbox"/>				

3.) Wie oft fühlten/fühlen Sie sich durch langsame Essgeschwindigkeit beeinträchtigt?

	immer	meistens	hin und wieder	selten	nie
vor Therapie	<input type="checkbox"/>				
nach Therapie	<input type="checkbox"/>				

4.) Wie oft waren/sind Sie traurig oder unzufrieden, dass Sie erkrankt sind?

	immer	meistens	hin und wieder	selten	nie
vor Therapie	<input type="checkbox"/>				
nach Therapie	<input type="checkbox"/>				

5.) Wie oft hatten/haben Sie aufgrund Ihrer Erkrankung Angst?

	immer	meistens	hin und wieder	selten	nie
vor Therapie	<input type="checkbox"/>				
nach Therapie	<input type="checkbox"/>				

6.) Wie oft fühlten/fühlen Sie sich kraftlos?

	immer	meistens	hin und wieder	selten	nie
vor Therapie	<input type="checkbox"/>				
nach Therapie	<input type="checkbox"/>				

7.) Wie oft empfanden/empfinden Sie Stress?

	immer	meistens	hin und wieder	selten	nie
vor Therapie	<input type="checkbox"/>				
nach Therapie	<input type="checkbox"/>				

8.) Wie oft mussten/müssen Sie aufgrund der Erkrankung auf Ihre Freizeitaktivitäten verzichten?

	immer	meistens	hin und wieder	selten	nie
vor Therapie	<input type="checkbox"/>				
nach Therapie	<input type="checkbox"/>				

⊕.) Wie oft waren/sind Sie aufgrund der Erkrankung in Ihrem Alltag beeinträchtigt?

	immer	meistens	hin und wieder	selten	nie
vor Therapie	<input type="checkbox"/>				
nach Therapie	<input type="checkbox"/>				

10.) Wie beurteilen Sie den allgemeinen Leidensdruck durch die Erkrankung?

	sehr schwer	schwer	mäßig	wenig	gar nicht
vor Therapie	<input type="checkbox"/>				
nach Therapie	<input type="checkbox"/>				

Diagnostik

Bitte bewerten Sie die folgenden Fragen zu den bereits erfolgten Untersuchungen aufgrund Ihrer Erkrankung:

1.) Wie oft haben Sie aufgrund Ihrer Erkrankung insgesamt einen Arzt aufgesucht?

Anzahl: _____ mal

2.) Wie lange war die durchschnittliche Zeitspanne zwischen den Arztbesuchen?

Zeitspanne: _____ (ungefähre Angabe in Tagen, Monaten oder Jahren)

3.) Welche der folgenden Untersuchungsmethoden wurde/ wurden bei Ihnen aufgrund der Erkrankung durchgeführt? (Mehrfachauswahl möglich)

Geben Sie wenn möglich auch die Häufigkeit an.

a) Spiegelung des oberen Gastrointestinaltrakts
(=Ösophagogastroduodenoskopie, ÖGD): ja, _____ mal nein

b) Röntgen-Breischluck: ja, _____ mal nein

c) Hochauflösende Manometrie
(= High-Resolution-Manometrie, HRM): ja, _____ mal nein

d) Andere, _____: ja, _____ mal nein

4.) Finden bei Ihnen Kontrolluntersuchungen zu Ihrer Erkrankung statt? ja nein

Wenn ja, Anzahl der jährlichen Kontrolluntersuchungen: _____

5.) Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen ein?

zu häufig	angemessen	zu selten	Ich weiß nicht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Symptomatik und Therapie

Bitte bewerten Sie die folgenden Fragen zu den bereits erfolgten therapeutischen Maßnahmen aufgrund Ihrer Erkrankung:

1.) Welche der folgenden Therapien wurde/ wurden bei Ihnen bereits aufgrund der Erkrankung durchgeführt?

(Mehrfachauswahl möglich, bitte den Zeitpunkt angeben)

- keine
- Medikamentöse Therapie
- Ballondilatation (= Aufdehnung)
- Laparoskopische Myotomie (=minimalinvasiver operativer Eingriff)
- andere (Botoxinjektion, Stenteinlage, endoskopische Myotomie POEM):

2.) Wurde eine der Therapien bei Ihnen mehrmals durchgeführt?

- ja nein

Wenn ja, welche? _____, Häufigkeit: _____ mal

3.) Sind während oder nach einer Therapie Komplikationen aufgetreten?
(z.B. Ruptur oder Perforation der Speiseröhre, schwere Blutung?)

- ja nein

Wenn ja, welche? _____

4.) Nennen Sie Ihr Alter bei Ersts**symptomatik**: _____ Jahre

5.) Nennen Sie Ihr Alter bei Er**st**diagnose: _____ Jahre

6.) Nennen Sie die Dauer von Ersts**ymptomatik** bis Er**st**diagnose: _____
(ungefähre Angabe in Tagen, Monaten oder Jahren)

7.) Zunahme der Symptome im zeitlichen Verlauf: ja nein

Ungefähre Angabe in Tagen, Monaten oder Jahren: _____

Symptomatik und Therapie

Bitte bewerten Sie die folgenden Fragen bezüglich des Auftretens Ihrer Symptomatik **vor und nach** der **zuletzt** durchgeführten Therapiemaßnahme.

Sollten Sie noch keine Therapie erhalten haben, bewerten Sie bitte nur Ihre Symptome bei „Symptomatik **vor** zuletzt durchgeführter Therapiemaßnahme“.

1.) Welche war Ihre **zuletzt** durchgeführte Therapiemaßnahme?

keine Ballondilatation Myotomie andere: _____

2.) Symptomatik **vor und nach** zuletzt durchgeführter Therapiemaßnahme:

a) Wie häufig litten/leiden Sie unter Schluckbeschwerden (= Dysphagie)?

	nie	gelegentlich	täglich	bei jedem Essen
vor Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nach Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b) Wie häufig litten/leiden Sie unter Wiederhochwürgen von Nahrung

(=Regurgitationen)?

	nie	gelegentlich	täglich	bei jedem Essen
vor Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nach Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

c) Wie häufig litten/leiden Sie unter Schmerzen hinter dem Brustbein
(= retrosternale Schmerzen)?

	nie	gelegentlich	täglich	bei jedem Essen
vor Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nach Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

d) Litten/Leiden Sie an Gewichtsverlust?

	nein	unter 5kg	5 bis 10 kg	über 10 kg
vor Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nach Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

e) Hatten/Haben Sie an Gewicht zugenommen?

	nein	unter 5kg	5 bis 10 kg	über 10 kg
vor Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nach Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Symptomatik und Therapie

f) Litten/Leiden Sie an Sodbrennen?

	nein	gelegentlich	täglich
vor Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nach Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

g) Mussten/Müssen Sie wiederholt erbrechen?

	nein	gelegentlich	täglich
vor Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nach Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

h) Hatten/Haben Sie das Gefühl einen „Kloß im Hals“ zu haben? (=Globusgefuhl)

	nein	gelegentlich	täglich
vor Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nach Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

i) Hatten/Haben Sie Schmerzen beim Schlucken? (=Odynophagie)

	nein	gelegentlich	täglich
vor Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nach Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Begleiterkrankungen und Medikation

Bitte bewerten Sie die folgenden Fragen zu möglichen Begleiterkrankungen und der Einnahme von Medikamenten:

1.) Leiden Sie an einer der folgenden Krankheiten? (*Mehrfachauswahl möglich*)

Refluxkrankheit (= GERD): nein ja ehemals

Magenschleimhautentzündung (= Gastritis): nein ja ehemals

Pilzbesiedlung im Mund (= Soor): nein ja ehemals

Magenkrebs nein ja ehemals

Speiseröhrenkrebs (= Ösophaguskarzinom): nein ja ehemals

Andere Krebserkrankung: nein ja ehemals

Wenn ja, welche? _____

Autoimmunerkrankung: nein ja ehemals

Wenn ja, welche? _____

2.) Nehmen Sie dauerhaft Medikamente ein? nein ja

Wenn ja, welche? _____

Kommentar:

Hiermit versichere ich, alle oben gemachten Angaben nach bestem Wissen und Gewissen angegeben zu haben.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

