

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Sicherheit und Effektivität der peroralen endoskopischen Myotomie an Ösophagus  
und Magen

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Markus Fu  
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

Tag der Promotion: 16. Februar 2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-ND-4.0

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1</b>	<b>Abkürzungs- und Abbildungsverzeichnisse .....</b>	<b>5</b>
1.1	Abkürzungsverzeichnis .....	5
1.2	Abbildungsverzeichnis .....	6
1.3	Tabellenverzeichnis .....	6
<b>2</b>	<b>Einleitung und theoretischer Hintergrund .....</b>	<b>7</b>
2.1	Anatomie des Ösophagus .....	7
2.2	Anatomie des Magens .....	9
2.3	Achalasie .....	10
2.3.1	Ätiologie und Pathophysiologie .....	10
2.3.2	Chicago-Klassifikation der Motilitätsstörungen am Ösophagus .....	11
2.3.3	Eckardt-Score .....	14
2.3.4	Therapieoptionen .....	14
2.3.4.1	Orale Medikamentöse Therapie .....	14
2.3.4.2	Injektion von Botulinumtoxin .....	15
2.3.4.3	Pneumatische Dilatation .....	15
2.3.4.4	Chirurgische Myotomie .....	16
2.3.4.5	Ösophagektomie bei End-Stage Achalasie .....	17
2.3.4.6	Ösophageale perorale endoskopische Myotomie (Ö-POEM) .....	17
2.4	Gastroparese .....	20
2.4.1	Ätiologie und Pathogenese .....	20
2.4.2	Diagnostik .....	21
2.4.2.1	Magenszintigraphie .....	21
2.4.2.2	Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI) .....	22
2.4.3	Therapieoptionen .....	22
2.4.3.1	Medikamentöse Therapie .....	23
2.4.3.2	Elektrische Stimulationstherapie .....	24
2.4.3.3	Injektion von Botulinumtoxin .....	24
2.4.3.4	Ballondilatation des Pylorus .....	25
2.4.3.5	Gastrale perorale endoskopische Myotomie (G-POEM) .....	25
2.4.3.6	Operative Pyloroplastik .....	28
2.5	Zielsetzung der Dissertation .....	29
<b>3</b>	<b>Material und Methodik .....</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
4.1	Ösophageale POEM .....	33
4.1.1	Demographische Charakteristika und deskriptive Statistik .....	33
4.1.2	Technischer und klinischer Erfolg .....	34

4.1.3	Komplikationen .....	39
4.1.4	Telefonisches Follow-up .....	39
4.2	Gastrale POEM .....	41
4.2.1	Demographische Charakteristika und deskriptive Statistik.....	41
4.2.2	Klinischer Erfolg .....	43
4.2.3	Komplikationen .....	46
4.2.4	Telefonisches Follow-up .....	46
4.3	Re-POEM .....	47
4.3.1	Ö-POEM .....	47
4.3.2	G-POEM .....	48
5	Diskussion.....	49
5.1	Übersicht der Hauptergebnisse .....	49
5.1.1	Ö-POEM .....	49
5.1.2	G-POEM .....	50
5.2	Diskussion der Methodik.....	50
5.2.1	Datenerhebung.....	50
5.3	Diskussion der Ergebnisse .....	51
5.3.1	Ö-POEM .....	51
5.3.2	G-POEM .....	54
5.3.3	Re-POEM.....	57
5.4	Limitationen der Studie .....	58
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	59
7	Literaturverzeichnis .....	61
8	Danksagung.....	69
9	Lebenslauf .....	70

# 1 Abkürzungs- und Abbildungsverzeichnisse

## 1.1 Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDP	contractile deceleration point
DCI	distal contractile integral
DL	distal latency
EndoFLIP	Endoluminal Functional Lumen Imaging Probe
ESD	Endoskopische Submukosa-Dissektion
FDA	Food and Drug Administration
GCSI	Gastroparesis Cardinal Symptom Index
geb.	geboren
G-POEM	Gastrale perorale endoskopische Myotomie
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
HRM	high resolution manometry
ICC	Interstitielle Zellen von Cajal
IRP	integrated relaxation pressure
ITT	Intention to treat
LHM	Laparoskopische Heller-Myotomie
M.	Morbus
mod. ITT	modifizierte Intention to treat
N.	Nervus
N2O	Distickstoffmonoxid
NO	Stickstoffmonoxid
Ö-POEM	Ösophageale perorale endoskopische Myotomie
PD	Pneumatische Dilatation
POEM	Perorale endoskopische Myotomie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
Re-POEM	Repeat perorale endoskopische Myotomie
SD	Standardabweichung
Tc	Technetium
UÖS	Unterer Ösophagussphincter
VIP	Vasoaktives intestinales Polypeptid
z.B.	zum Beispiel

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Achalasie-Typen in der hochauflösenden Ösophagusmanometrie .....	13
Abbildung 2: Ablauf Ö-POEM .....	18
Abbildung 3: Ablauf G-POEM .....	26
Abbildung 4: Flow-Chart mit verfügbarem Follow-up Ö-POEM.....	35
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve mit kumulativer Erfolgsrate der Ö-POEM bis 12 Monate (n=17) ...	36
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve mit kumulativer Erfolgsrate der Ö-POEM bis 60 Monate .....	37
Abbildung 7: Eckardt-Score im Verlauf .....	38
Abbildung 8: Telefoninterview Ö-POEM: Erneute POEM?.....	39
Abbildung 9: Telefoninterview Ö-POEM: Operation als Alternative für POEM? .....	40
Abbildung 10: Telefoninterview Ö-POEM: Reflux? .....	40
Abbildung 11: Flow-Chart mit verfügbarem Follow-up G-POEM .....	42
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve mit kumulativer Erfolgsrate der G-POEM bis 12 Monate (n=13)..	43
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve mit kumulativer Erfolgsrate der G-POEM bis 60 Monate .....	44
Abbildung 14: Der Gesamt-GCSI sowie Subgruppen im Verlauf .....	45
Abbildung 15: Telefoninterview G-POEM: Erneute POEM?.....	46
Abbildung 16: Telefoninterview G-POEM: Operation als Alternative für POEM? .....	47

## 1.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Chicago-Klassifikation der Motilitätsstörungen am Ösophagus 4.0.....	12
Tabelle 2: Eckardt-Score .....	14
Tabelle 3: Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI).....	22
Tabelle 4: Demographische und klinische Charakteristika Ö-POEM.....	33
Tabelle 5: Demographische und klinische Charakteristika G-POEM .....	41

## 2 Einleitung und theoretischer Hintergrund

### 2.1 Anatomie des Ösophagus

Der Ösophagus ist ein elastisches, tubuläres Hohlorgan, das meist zwischen 25 und 30 cm Länge bei Erwachsenen misst. Er beginnt als Fortführung des Pharynx und steigt durch das hintere Mediastinum über den Hiatus ösophageus des Zwerchfells ins Abdomen und mündet in den Magen. Makroskopisch wird er anhand der Lage in drei Abschnitte unterteilt.

1. Pars cervicalis
  - a. Obere Grenze bildet der Unterrand des Ringknorpels ca. auf Höhe des 6. Halswirbelkörpers
  - b. Untere Grenze bildet die obere Thoraxapertur und Incisura jugularis des Sternums
2. Pars thoracica
  - a. Obere Grenze bildet die obere Thoraxapertur
  - b. Untere Grenze bildet der Durchtritt durch den Hiatus oesophageus
3. Pars abdominalis
  - a. Obere Grenze bildet der Durchtritt durch den Hiatus oesophageus
  - b. Untere Grenze bildet der Eintritt in die Kardia des Magens

Histologisch besteht die Ösophaguswand aus drei Schichten, der Mucosa, der Submucosa und der Muscularis propria. Anders als bei anderen Teilen des Gastrointestinaltrakts gibt es keine Serosa in der Ösophaguswand, sondern sie wird durch eine dünne Schicht an Bindegewebe umgeben, der Tunica adventitia. Die Muscularis propria besteht am Ösophagus aus einer inneren zirkulären Muskelschicht und einer äußeren longitudinalen Muskelschicht. Im oberen Drittel handelt es sich hier um Skelettmuskulatur, im mittleren Drittel sind sowohl Skelettmuskulatur als auch glatte Muskulatur vertreten, im unteren Drittel des Ösophagus nur glatte Muskulatur. <sup>1</sup>

Eine wichtige Rolle spielt das vegetative und enterische Nervensystem in der Funktion des Ösophagus. Sympathisch wird der Ösophagus über das Ganglion stellatum, distal über die Ganglia thoracica II-V versorgt, welche schließlich in den Plexus oesophageus einstrahlen. Parasympathisch wird der obere Ösophagus über den N. laryngeus recurrens, der untere Ösophagus über den linken und rechten N. vagus versorgt, welche sich unterhalb der Bifurcatio tracheae zum Plexus oesophageus vereinigen.

Das enterische Nervensystem gliedert sich in den Plexus submucosus, auch Meissner-Plexus genannt, sowie den Plexus myentericus, auch Auerbach-Plexus genannt. Beide bestehen aus

einem komplexen Netzwerk von afferenten und efferenten Fasern. Es fungiert weitestgehend unabhängig, wird in seiner Grundtätigkeit jedoch vom vegetativen Nervensystem beeinflusst. Der Plexus submucosus befindet sich in der Tela submucosa und ist primär für die Schleimhautfältelung, Sekretion der Drüsen sowie Regulation und Aufrechterhaltung der Durchblutung verantwortlich. Der Plexus myentericus befindet sich in der Tunica muscularis. Primäre Aufgabe ist die Koordination der Darmmotilität, insbesondere der Peristaltik bei Aufnahme von Nahrung. Durch Dehnung der sensorischen Nervenfasern erfolgt reflektorisch oral die Kontraktion der zirkulären und longitudinalen Muskelfasern mittels des exzitatorischen Transmitters Acetylcholin. Weiter aboral erfolgt die Relaxation der vor allem zirkulären Muskulatur mittels inhibitorischer Transmitter wie das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) und Stickstoffmonoxid (NO).<sup>2,3</sup>

Es werden drei physiologische Engstellen beschrieben. Von kranial nach kaudal ist die erste Engstelle der obere Ösophagussphinkter. Dieser setzt sich aus dem Musculus cricopharyngeus, den kaudalen Anteilen des M. constrictor pharyngis inferior sowie den kranialen zirkulären Ösophagusmuskeln zusammen.<sup>4</sup> Die zweite physiologische Engstelle ist die Aortenenge, ca. 25 cm von der vorderen Zahnreihe entfernt, welche vom Aortenbogen und linkem Hauptbronchus gebildet wird. Die dritte Engstelle ist die Zwerchfellenge beim Durchtritt durch den Hiatus oesophageus. Die Zwerchfellenge gehört auch zum oberen Teil des Verschlussmechanismus des unteren Ösophagus. Es handelt sich hierbei nicht um ein anatomisches, sondern um ein funktionelles Sphinktersystem. Weitere Bestandteile sind das Ligamentum phrenoesophageale, welches als bindegewebige Struktur das Ösophagusende fixiert und somit die spitzwinklige Einmündung in den Magen (sogenannter His-Winkel) gewährleisten kann. Zwei verschiedene Gruppen von Muskelfasern beteiligen sich am unteren Ösophagussphinkter (UÖS): Einerseits gibt es die sogenannten „Clasp Fibers“, semizirkuläre angeordnete glatte Muskulatur auf der rechten Seite des UÖS. Diese erhalten einen höheren Muskeltonus aufrecht und sind nur wenig empfindlich für cholinerge Stimulation.<sup>5</sup> Hauptsächlich erfolgt die Innervation dieser „Clasp fibers“ über inhibitorische Neuronen. Auf der anderen Seite gibt es die sogenannten gastralen „Sling fibers“, welche sich auf der gegenüberliegenden linken Seite des UÖS befinden.<sup>6</sup> Diese haben einen niedrigeren Muskeltonus und sprechen auf cholinerge Agonisten gut an, die Innervation erfolgt hauptsächlich durch exzitatorische Neuronen im Magen.<sup>5</sup>

Folglich ist die Funktionsweise des UÖS ein koordiniertes Unterfangen von sowohl inhibitorischen als auch exhibitorischen Prozessen.

## 2.2 Anatomie des Magens

Der Magen ist ein intraperitoneales Hohlorgan mit einer variablen Form sowie einem Fassungsvermögen von ca. 1200-1600 ml. Er gliedert sich in folgende Abschnitte:

1. Pars cardiaca: Einmündung des Ösophagus in den Magen
2. Fundus gastricus: Kuppelförmiger Abschnitt als höchste Stelle direkt am Zwerchfell
3. Corpus gastricum: Hauptteil des Magens
4. Pars pylorica, welches sich in Antrum pyloricum, Canalis pyloricus und Pylorus aufteilt.

Der Magen besteht aus den für den Verdauungstrakt typischen Schichten der Tunica mucosa, submucosa, muscularis und serosa. <sup>7</sup> In der Lamina propria der Tunica mucosa befindet sich im Magen Drüsengewebe zur Sekretion der Magensäure.

Eine Besonderheit des Magens besteht in der Tunica muscularis, welche eine dritte innerste Muskelschicht, die Fibrae obliquae, beinhaltet, zusätzlich zum Stratum circulare und longitudinale. Der Pylorus besteht hauptsächlich aus der verdickten Ringmuskulatur, welche auch als M. sphincter pylori bezeichnet wird. Neuere Studien beschreiben auch eine Beteiligung der longitudinalen Muskelfasern am M. sphincter pylori <sup>8</sup>, hierbei bilden die longitudinalen Muskelfasern des Magens eine äußere Schicht um die zirkuläre Muskelschicht, sowie eine innere Schicht von longitudinalen Muskelfasern, welche mit den Muskelfasern des Duodenums verbunden sind.

Die Innervation des Magens besteht aus dem sympathischen und parasymphathischen Nervensystem sowie dem autonomen enterischen Nervensystem. Sympathisch wird der Magen aus dem Ganglion coeliacum innerviert mit Fasern aus dem N. splanchnicus major und minor. Parasymphathisch erfolgt die Innervation aus Fasern des Nervus vagus, wobei Fasern des linken N. vagus überwiegend auf der Vorderseite des Magens und Fasern des rechten N. Vagus auf der Rückseite des Magens vorkommen <sup>9</sup>. Das autonome Nervensystem besteht aus einem neuronalen Netzwerk aus unter anderem Schrittmacherzellen wie den Interstitiellen Zellen von Cajal. Es dient der Regulation und Vermittlung zwischen den autonomen Nerven und glatten Muskelzellen, und ist zudem verantwortlich für die Sekretion sowie sensorische und motorische Regulation des Verdauungsaktes. <sup>10</sup>

## 2.3 Achalasie

### 2.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Achalasie ist eine seltene Motilitätsstörung des Ösophagus mit einer bezifferten Jahresinzidenz von 1-5 Fällen pro 100.000 Personen sowie einer Prävalenz von 7-32 Fällen pro 100.000 Personen.<sup>11-14</sup> Die Achalasie wird definiert als eine Motilitätsstörung des Ösophagus infolge einer beeinträchtigten Relaxation des unteren Ösophagussphinkters mit fehlenden oder spastischen Kontraktionen ohne zugrundeliegende strukturelle Obstruktion.<sup>15</sup>

Die Erkrankung kann in jeder Altersgruppe auftreten, die Inzidenz als auch Prävalenz scheint laut einigen Studien jedoch mit dem Alter anzusteigen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 50 und 62 Jahren,<sup>14,16,17</sup> das geschlechtsspezifische Risiko scheint hierbei vergleichbar zu sein.<sup>13</sup>

Typische Symptome sind eine Dysphagie bei sowohl solider Nahrung als auch Flüssigkeiten mit einhergehender Gewichtsabnahme, Regurgitation sowie häufig auch thorakale Schmerzen.<sup>18,19</sup>

Die Ätiopathogenese der idiopathischen Achalasie ist Gegenstand intensiver Forschung. Das Hauptcharakteristikum ist eine multifaktoriell bedingte Dysfunktion des Plexus myentericus in seiner Rolle der Inhibition in der glatten Muskulatur des Ösophagus.<sup>20</sup> Die Kernhypothese postuliert eine autoimmune zell- und/oder Antikörper-vermittelte Reaktion gegen die Neuronen des ösophagealen Plexus myentericus in genetisch prädisponierten Patienten, wobei ein genaues Antigen noch nicht sicher identifiziert werden konnte.<sup>20-22</sup>

Eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen wurde in mehreren Kohorten-Studien identifiziert. Patienten mit Achalasie entwickeln häufiger eine Autoimmunerkrankung. Diese Assoziation äußerte sich am stärksten bei der Hypothyreose, Diabetes Typ 1 und dem Sjögren-Syndrom. Auch eine Assoziation zu der Psoriasis oder dem systemischen Lupus erythematodes wurden beschrieben.<sup>23 24</sup> Sara C et al bestätigten diese Resultate und gaben eine 2-fach erhöhte Prävalenz von Autoimmunerkrankungen in Achalasie-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe von Patienten mit gastro-ösophagealen Refluxbeschwerden an<sup>25</sup>. Zudem besteht gemäß King et al eine Assoziation zu Erkrankungen des atopischen Formenkreises.<sup>26</sup>

Virale Infektionen vor Symptombeginn der Achalasiepatienten haben Becker et al zusätzlich zu autoimmunen Begleiterkrankungen beobachtet, insbesondere mit dem Varizella-Zoster-Virus, jedoch auch mit dem Herpes-simplex-Virus 1.<sup>27</sup>

Genetische Prädispositionen wurden von Gockel et al beschrieben, basierend auf einer genomweiten Assoziation in der Humanen Leukozytenantigen-System (HLA) -Region. Eine 8-Aminosäureinsertion im Protein HLA-DQ1 konnte hierbei als höchstes Risiko identifiziert werden.<sup>28</sup> Dies bestärkt die Annahme einer immunvermittelten Pathophysiologie.

Aus ösophagealen Biopsien konnten im Bereich der Neuronen des Plexus myentericus inflammatorische Zellen, vor allem CD3- positive T-Zellen, jedoch auch eosinophile Granulozyten, B-Zellen und Mastzellen nachgewiesen werden.<sup>29,30</sup>

Zusammenfassend können in der multifaktoriellen Genese der idiopathischen Achalasie virale Infektionen, Autoimmunprozesse als auch genetische Prädispositionen als mitwirkende Faktoren identifiziert werden, welche zu Inflammation und Untergang der Neuronen im Plexus myentericus führen.<sup>31</sup>

### **2.3.2 Chicago-Klassifikation der Motilitätsstörungen am Ösophagus**

Die hochauflösende Manometrie („High Resolution Manometry“ [HRM]) ist der aktuelle Goldstandard in der Diagnostik von ösophagealen Motilitätsstörungen. Zur Einteilung sowie Beurteilung wurde die Chicago-Klassifikation eingeführt, erstmalig 2009. Seitdem wird sie in einer jährlichen Tagung weiterentwickelt, die aktuelle Version 4.0 wurde 2021 veröffentlicht.<sup>32</sup>

Die Chicago-Klassifikation unterscheidet in der 4. Version Störungen des ösophagogastralen Abflusses von Störungen der Peristaltik. Zu Störungen des ösophagogastralen Abflusses gehören die Achalasie Typen I-III sowie die Obstruktion des ösophagogastralen Übergangs. Unter die Störungen der Peristaltik werden der distale Ösophagusspasmus, hyperkontraktiler (Jackhammer)- Ösophagus, fehlende Peristaltik sowie ineffektive Ösophagusmotilität subsumiert.

**Tabelle 1; Chicago-Klassifikation der Motilitätsstörungen am Ösophagus 4.0** <sup>32</sup>

<b>Störungen des ösophagogastralen Abflusses</b>	Typ I Achalasie	Erhöhter medianer IRP & 100% fehlende Peristaltik
	Typ II Achalasie	Erhöhter medianer IRP, 100% fehlende Peristaltik & $\geq 20\%$ der Schlucke mit panösophagealem Druck
	Typ III Achalasie	Erhöhter medianer IRP & $\geq 20\%$ Schlucke mit vorzeitigen/spastischen Kontraktionen und fehlender Peristaltik
	Obstruktion des ösophagogastralen Übergangs (EGJ) outflow-obstruction [EGJOO]	Erhöhter medianer IRP (liegend u. aufrecht), $\geq 20\%$ liegend erhöhter Intra-bolusdruck, erfüllt nicht die Achalasie-Kriterien
<b>Störungen der Peristaltik</b>	Fehlende Peristaltik	Normaler medianer IRP (liegend u. aufrecht) & 100% fehlende Peristaltik
	Distaler Ösophagusspasmus	Normaler medianer IRP & $\geq 20\%$ Schlucke mit vorzeitiger/spastischer Kontraktion
	Hyperkontraktiler Ösophagus	Normaler medianer IRP & $\geq 20\%$ hyperkontraktile Schlucke & Symptome (Dysphagie)
	Ineffektive Ösophagusmotilität	Normaler medianer IRP & $> 70\%$ ineffektive Schlucke oder $\geq 50\%$ ohne Peristaltik

Die Achalasie wird in der Chicago-Klassifikation in drei Subtypen unterteilt. Gemeinsam bei allen Typen ist ein pathologisch erhöhter Ruhedruck des unteren Ösophagusphinkters sowie eine fehlende propulsive Peristaltik. Bei Typ II erscheinen panösophageale Druckerhöhungen, bei Typ III eine vorzeitige spastische Kontraktion.

Folgende Messungen in der HRM sind von besonderer Bedeutung:

Der Residualtonus (Integrated relaxation pressure [IRP]) ist der Mittelwert der Druckwerte des unteren Ösophagusphinkters über 4 Sekunden innerhalb eines Zeitfensters von 10 Sekunden nach Schluckbolus. Er gilt als Maß für die Relaxationsfähigkeit des funktionellen unteren Ösophagusphinkters.

Das distale Kontraktionsintegral (Distal Contractile Integral [DCI]) ist ein Parameter für die distale Kontraktionskraft des Ösophagus und wird definiert als mittlerer Druck x Dauer x Länge der ösophagealen Kontraktion.

Der kontraktile Dezelerationspunkt (Contractile Deceleration Point [CDP]) beschreibt den Wendepunkt zwischen der proximal schnellen und distal langsamen Phase der ösophagealen Kontraktion, typischerweise weniger als 3 cm entfernt vom unteren Ösophagusphinkter.

Die distale Latenz (Distal latency [DL]) beschreibt den Abstand zwischen dem CDP und der Relaxation des unteren Ösophagussphinkters. Eine verkürzte Latenz gilt als Kriterium für eine verfrühte spastische Kontraktion.

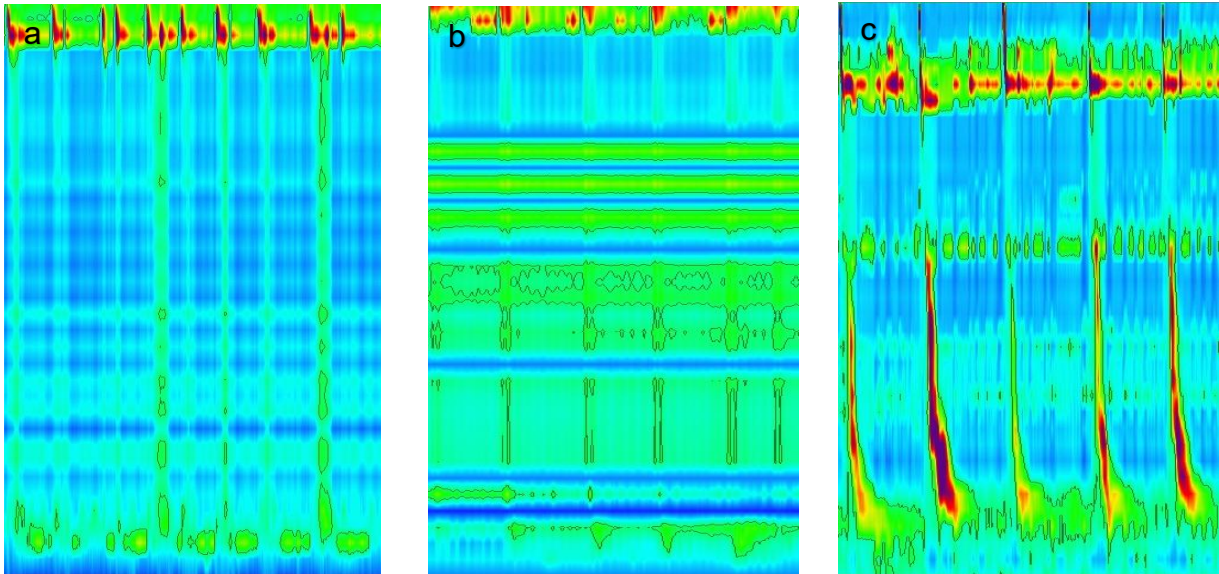


Abbildung 1: Achalasie-Typen in der hochauflösenden Ösophagusmanometrie. a) Typ I: Regelrechte Öffnung des oberen Ösophagussphincters. Im unteren Ösophagussphinkter (UÖS) zeigt sich ein erhöhter Ruhedruck ohne Relaxation. Im restlichen Ösophagus fehlt eine Peristaltik. b) Typ II: Erhöhter Ruhedruck im UÖS ohne schluckreflektorische Relaxation mit panösophagealer Druckerhöhung im restlichen Ösophagus ohne Peristaltik. c) Typ III: Erhöhter Ruhedruck im UÖS mit inkompletter Relaxation sowie spastischen Kontraktionen im distalen Ösophagus.  
Mit freundlicher Erlaubnis von Prof. Dr.med. Hendrik Manner: Eigene Abbildungen aus dem Varisano Klinikum Frankfurt Höchst

### 2.3.3 Eckardt-Score

Die Leitsymptome der Achalasie werden im Eckardt-Score zusammengefasst, eingeführt von Eckardt et al in 1992 <sup>33</sup>.

*Tabelle 2: Eckardt-Score* <sup>33</sup>

Score	Dysphagie	Regurgitation	Retrosternale Schmerzen	Gewichtsverlust
0	Keine	Keine	Keine	Keinen
1	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	<5kg
2	Täglich	Täglich	Täglich	5-10kg
3	Zu jeder Mahlzeit	Zu jeder Mahlzeit	Zu jeder Mahlzeit	>10kg

Der Eckardt-Score quantifiziert die vier Leitsymptome der Achalasie mit Vergabe einer Gesamtpunktzahl von 0 bis maximal 12. Diese beinhalten die Dysphagie, die Regurgitation, retrosternale Schmerzen sowie Gewichtsverlust. Der Eckardt-Score wird üblicherweise zur Beurteilung der Initialsymptomatik sowie das Ansprechen auf eine Therapie verwendet. Ein postinterventioneller Eckardt-Score von  $\leq 3$  wird generell als Therapieansprechen gewertet.

<sup>34,35</sup>

### 2.3.4 Therapieoptionen

#### 2.3.4.1 Orale Medikamentöse Therapie

Es werden Wirkstoffe aus den Gruppen der Calciumkanalblocker <sup>36</sup>, Nitrate <sup>37</sup> sowie in Studien auch Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren <sup>38</sup> verwendet. Mittels dieser Therapie kann eine temporäre Reduktion des Drucks im unteren ösophagealen Sphinkter erreicht werden. Somit lässt sich bei einigen Patienten eine symptomatische Verbesserung der Dysphagie erreichen. Es wird jedoch keine Verbesserung der Peristaltik oder verbesserte Relaxation des UÖS erreicht <sup>39</sup>. Die medikamentöse Therapie geht mit erheblichen Nebenwirkungen einher, vor allem Hypotension, Kopfschmerzen und peripheren Ödemen. <sup>40</sup> Die orale medikamentöse Therapie zeigt nur eine geringe Evidenz für eine Effektivität in der Therapie der Achalasie. Sie hat daher nur noch eine geringe klinische Bedeutung.

#### **2.3.4.2 Injektion von Botulinumtoxin**

Botulinumtoxin beeinträchtigt die Freisetzung von Acetylcholin, was zu einer Inhibierung der glatten Muskulatur führt. Durch die endoskopische Injektion kann damit eine temporäre Verringerung des Muskeltonus im unteren Ösophagussphinkter erzielt werden und eine verbesserte Ösophaguspassage.<sup>41</sup> In der Regel erfolgt die Injektion in vier Quadranten des unteren Ösophagussphinkters. Die Prozedur zeigt bei ca. 77% der Patienten im 1-Monats-follow-up ein klinisches Ansprechen mit einem Eckardt-Score von  $\leq 3$ , im 1-Jahres follow-up nur noch ca. 30%.<sup>40,42,43</sup> Komplikationen sind selten, in einer Studie von 386 Patienten zeigte sich eine Gesamtrate von 7,9%, überwiegend vorübergehende Brustschmerzen, Völlegefühl und Übelkeit mit einem Fall von Mediastinitis.<sup>44</sup>

Die Therapie mit Botulinumtoxin ist eine kurzwirksame Intervention mit niedrigem Risiko, welche Achalasie-Patienten angeboten werden kann, welche sich nicht für mehr invasive Prozeduren eignen, bzw. um die Zeit dahin zu überbrücken.

#### **2.3.4.3 Pneumatische Dilatation**

Die pneumatische Dilatation (PD) ist eine endoskopische Intervention, in der ein steifer Ballon auf Höhe des UÖS eingeführt wird und bis zu einem vordefinierten Durchmesser dilatiert wird. In der Regel wird ein initialer Ballondurchmesser von 30 mm empfohlen, um das Perforationsrisiko zu reduzieren. Bei den meisten Patienten erfolgt im Anschluss eine weitere Dilatation auf 35 mm oder 40 mm für ein besseres Ergebnis. Das Perforationsrisiko beträgt hierbei ca. 1%. Bei einer initialen Dilatation auf 35 mm wurde ein Perforationsrisiko von ca. 9% beobachtet.<sup>45</sup> Die pneumatische Dilatation zeigt eine gute Wirksamkeit, Boeckxstaens et al haben eine klinische Erfolgsrate von 86% im 2-Jahres Intervall beobachtet.<sup>46</sup> Insbesondere bei der Typ II Achalasie zeigt sich die pneumatische Dilatation besonders effektiv.<sup>47</sup> Jedoch zeigte sich die Langzeiteffektivität eingeschränkt. Kuipers et al beobachteten in einer prospektiven randomisierten Studie mit 133 Achalasie-Patienten, davon 63 pneumatische Dilatationen, eine 5-Jahres-Effektivität von nur 40%.<sup>48</sup>

Die pneumatische Dilatation ist eine breit verfügbare, kurz- bis mittelfristig wirksame Intervention, insbesondere für Patienten mit wiederkehrenden Symptomen sowie in Regionen ohne Verfügbarkeit von moderner Endoskopie, z.B. POEM. Die Langzeiteffektivität zeigt sich jedoch limitiert, das Perforationsrisiko sollte zudem berücksichtigt werden.

#### 2.3.4.4 Chirurgische Myotomie

Die klassische offen-operative Myotomie wurde von Heller 1913 erstmalig durchgeführt. Heutzutage erfolgt die operative Myotomie laparoskopisch, bei der die Muskulatur im unteren Ösophagusphinkter gespalten und ca. 6 cm in den Ösophagus und ca. 2-3 cm in den Magen fortgeführt wird. <sup>46</sup> In der Regel erfolgt anschließend eine Fundoplicatio, um das Risiko eines gastroösophagealen Reflux zu verringern. <sup>49</sup> Die Fundoplicatio wird in der Regel als partielle vordere Manschette nach Dor durchgeführt, auch die partielle hintere Manschette nach Toupet kann bei vergleichbarer Effektivität und Sicherheit verwendet werden. <sup>50</sup> Hierbei wird der Fundus des Magens partiell als Manschette um den unteren Ösophagus gewickelt. Die totale Fundoplicatio nach Nissen ist nicht mehr die Therapie der Wahl, da Studien eine erhöhte Rate an Dysphagie beobachtet haben bei vergleichbarer Effektivität bezüglich des Refluxes. <sup>51</sup>

Die laparoskopische Heller-Myotomie (LHM) hat eine mit der pneumatischen Dilatation vergleichbare sehr guten Effektivität mit einer Erfolgsrate von 90% nach 2 Jahren. <sup>46</sup>

Ortiz et al haben im 5-Jahres Follow-up eine Effektivität von >90% in Symptomverbesserung und Zufriedenheit beobachtet. <sup>52</sup> Nach 15 Jahren fällt dies auf 75% aufgrund von wiederkehrender Dysphagie und Reflux. Eine Ösophagitis konnte im 2-Jahres Follow-up von Boeckxstaens et al in 21% der Patienten beobachtet werden (11% Grad-A, 7% Grad-B, 1% Grad-C, 1% Grad-D). <sup>46</sup>

Mögliche Komplikationen des Eingriffs sind unter anderem mukosale Verletzungen bis zur Perforation, Blutungen sowie Pneumothorax. Insgesamt ist die Komplikationsrate jedoch gering. In einer Meta-Analyse von Sobral et al von 20 Studien und 5139 Patienten, hiervon 3745 mit LHM, wird eine Komplikationsrate von 5,7% beschrieben. Lebensbedrohliche Komplikationen wurden hierbei bei 1,2% der Patienten beobachtet. <sup>53</sup>

#### **2.3.4.5 Ösophagektomie bei End-Stage Achalasie**

Bei progredientem Krankheitsverlauf ist das charakteristische Bild einer Achalasie im Endstadium ein dilatierter (>6 cm) und gewundener Ösophagus, welcher im Breischluck einem Sigmoid ähnelt. Dieses Stadium erreichen bis zu 5% aller Achalasiepatienten.<sup>54,55</sup> Diese Patienten haben ein hohes Risiko einer Aspiration, Aspirationspneumonie und Malnutrition. Internationale Gesellschaften empfehlen auch im Endstadium Therapieversuche mit POEM, PD und LHM.<sup>56,57</sup> Eine Ösophagektomie mit Magen-Hochzug oder Kolon-Interposition kann bei geeigneten Patienten in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

#### **2.3.4.6 Ösophageale perorale endoskopische Myotomie (Ö-POEM)**

Die perorale endoskopische Myotomie (POEM) ist ein endoskopisches interventionelles Verfahren, welches erstmalig 2010 von Inoue et al durchgeführt wurde.<sup>58</sup> Wie von Inoue et al beschrieben, beginnt das Verfahren in Allgemeinanästhesie mit dem Aufsuchen der Mukosa-Eintrittsstelle ca. 13 cm proximal des gastroösophagealen Übergangs, welche mit einer Kochsalz- und Indigocarminlösung unterspritzt wird.<sup>58</sup> Nach einem ca. 2 cm longitudinalem Einschnitt in die Mukosa wird analog zur endoskopischen Submukosa-Dissektion (ESD) ein Submukosa-Tunnel geschaffen, welcher über den gastroösophagealen Übergang ca. 3 cm in den Magen reicht. Anschließend wird die innere zirkuläre Muskelschicht langstreckig bis ca. 1-2 cm über den unteren Ösophagussphinkter (UÖS) hinaus durchtrennt. Der Beginn und die Länge der Myotomie kann patientenindividuell angepasst werden, unter anderem abhängig von den Befunden der Manometrie oder vorherigen Endoskopien<sup>59</sup>. Die adäquate Myotomie des UÖS sollte sichergestellt werden, in der Regel kann der verminderte Widerstand durch den UÖS mit dem Endoskop wahrgenommen werden.

Nach Rückzug des Endoskops in das ösophageale Lumen wird die Mukosa-Eintrittsstelle mittels Clips verschlossen.

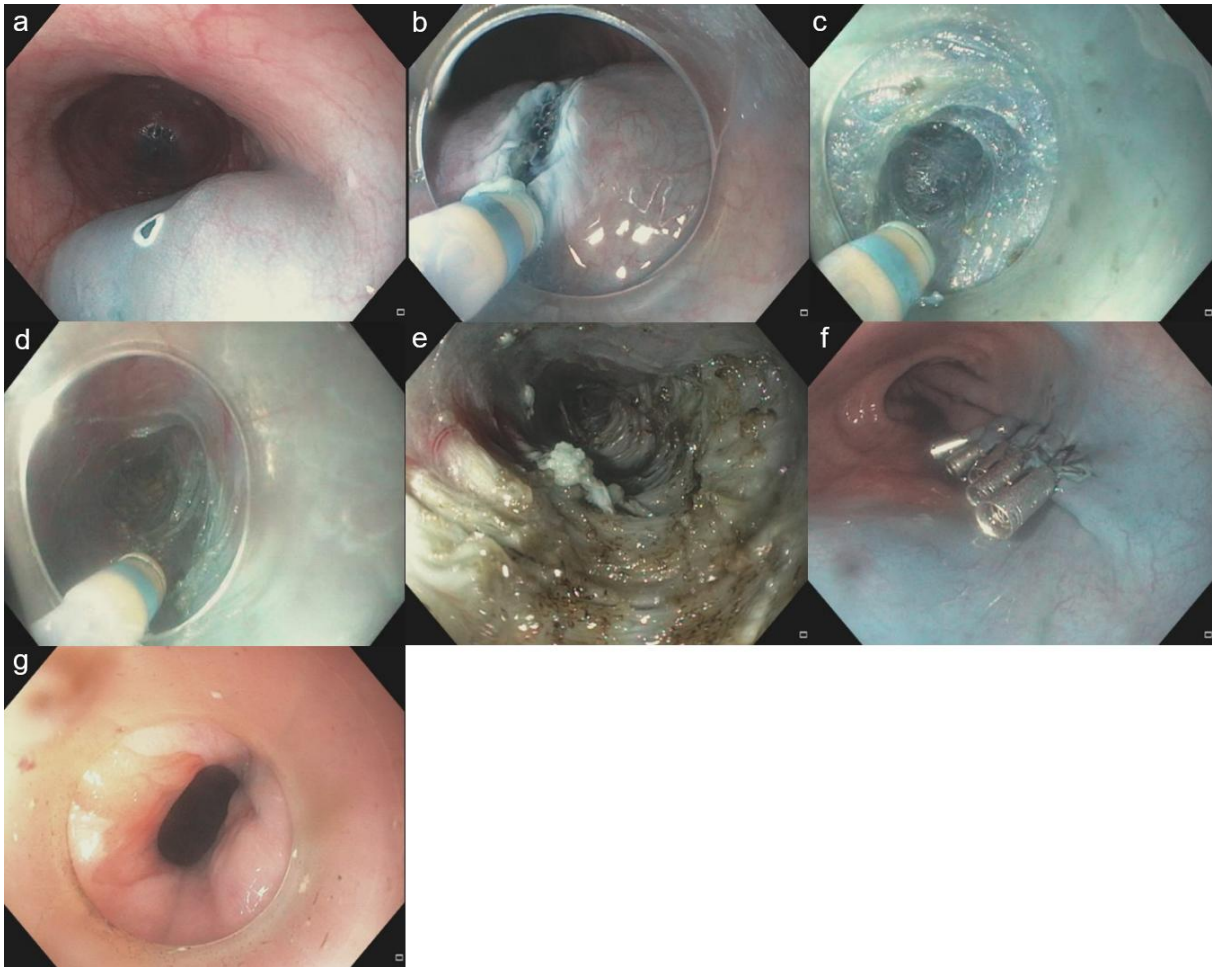


Abbildung 2 Ablauf Ö-POEM: a) Unterspritzung der Mukosa mit Indigocarmin, b) Einschnitt in die Mukosa, c) Schaffung eines Submukosa-Tunnels, d) Beginn der Myotomie, e) Langstreckige Myotomie bis über den UÖS hinaus, f) Verschluss des Mukosa-Eintritts mittels Endoclips, g) Ergebnis nach Ö-POEM: Kardia nun gut passierbar  
 Mit freundlicher Erlaubnis von Prof. Dr. med. Hendrik Manner: Eigene Bilder aus dem Varisano Klinikum Frankfurt Höchst

Periinterventionelle Komplikationen der POEM sind unter anderem Verletzungen der Mukosa, eine Perforation der Muskularis mit möglicher Mediastinitis, Pneumomediastinum, Pneumothorax sowie submukosale Blutungen mit Hämatom.<sup>59</sup> Insgesamt ist die Komplikationsrate bei diesem Eingriff jedoch gering. Akintoye et al haben eine Verletzung der Mukosa in 4,8%, Mukosa-Perforation in 0,2%, starke Blutungsereignisse in 0,2%, Pneumothorax in 1,2% beobachtet.<sup>60</sup>

Das Auftreten von postinterventionellem gastroösophagealen Reflux ist ein häufiges Problem nach POEM. Im Vergleich zur LHM ist das Auftreten einer Refluxösophagitis bei POEM sowohl nach 3 Monaten postinterventionell (57% vs. 20%) als auch nach 24 Monaten (44% vs. 29%) signifikant höher.<sup>35</sup> Eine langfristige Säureexposition kann mit einem erhöhten Risiko eines Barrett-Ösophagus bis hin zum Ösophagus-Karzinom einhergehen. Im Langzeitverlauf scheinen sich die Refluxraten bei den Verfahren jedoch anzunähern.

Mit der Idee dem postinterventionellen Reflux entgegenzuwirken, haben Inoue et al 2019 in einer Pilotstudie ein neues Verfahren entwickelt, in dem das Endoskop durch den Submukosatunnel intraabdominell vorgeschoben, eine partielle Magenmanschette gebildet und mittels Endoloop und Clips fixiert wird.<sup>61</sup> Es bleibt abzuwarten, ob solche Verfahren sich etablieren können und langfristig zur Reflux-Kontrolle nach POEM eingesetzt werden.

Die ösophageale POEM (Ö-POEM) zeigt gute Ergebnisse mit einem mit der LHM vergleichbaren Therapieerfolg von ca. 83% im 2-Jahres follow-up.<sup>35</sup> Insbesondere bei der Achalasie Typ-III, welche gemäß Rohof et al im Vergleich zu anderen Subtypen der Achalasie schlechter auf die pneumatische Dilatation anspricht, hat sich die POEM als besonderes effektiv gezeigt.<sup>47,62</sup>

Erste Studien beobachten eine anhaltende Effektivität der ösophagealen POEM auch nach vielen Jahren.<sup>63</sup> Die Datenlage zu Langzeitergebnissen nach ösophagealer POEM ist jedoch noch ausbaufähig.

## 2.4 Gastroparese

### 2.4.1 Ätiologie und Pathogenese

Die Gastroparese wird durch die europäische Gesellschaft für Gastroenterologie (United European Gastroenterology) definiert als verzögerte Magenentleerung ohne eine mechanische Obstruktion, meist einhergehend mit abdominellen Beschwerden.<sup>64</sup> Die Prävalenz der Gastroparese wird auf 37,8 pro 100,000 Personen in Frauen und 9,6 in Männern beziffert, sowie eine Inzidenz von 9,8 auf 100,000 Personen in Frauen und 2,4 in Männern. Mit steigendem Alter zeigte sich ein zunehmendes Risiko an einer Gastroparese zu erkranken mit einem Medianalter bei Diagnosestellung von 44 Jahren.<sup>65</sup> Allerdings ist es wahrscheinlich, dass nicht alle Patienten mit der Erkrankung oder den typischen Beschwerden statistisch erfasst werden.

Die Gastroparese charakterisiert sich klinisch durch eine Vielzahl von möglichen Beschwerden, unter anderem Völlegefühl, Übelkeit, abdominellen Schmerzen, Erbrechen, Blähungen sowie Gewichtsverlust.<sup>66,67</sup>

Die häufigsten Ursachen für die Gastroparese sind ein Diabetes mellitus, eine idiopathische Genese sowie eine postoperative Genese, meist durch eine N. Vagus-Verletzung, z.B. nach einer Ösophagusresektion oder Fundoplicatio. Seltener kann eine Gastroparese im Rahmen einer neurologischen Grunderkrankung auftreten, wie z.B. Morbus Parkinson, sowie bei Kollagenosen wie z.B. dem Ehlers-Danlos-Syndrom.<sup>68</sup>

Die genaue Pathophysiologie der Gastroparese ist Gegenstand aktueller Forschung. Histopathologisch wurde vor allem bei der diabetischen Gastroparese ein Untergang der Interstitiellen Zellen von Cajal (ICC) beobachtet. Diese Zellen fungieren als Schrittmacherzellen des Verdauungsvorgangs im Magen.<sup>69</sup> Diese Dysfunktion der ICC kann zu ineffektiven und arrhythmischen Kontraktionen führen, wodurch Nahrung nicht effektiv zu einem Speisebrei durchmischt wird. Eine lymphozytäre Infiltration und Fibrose mit Untergang enteraler Neuronen wurde ebenfalls beobachtet, insbesondere bei diabetischer und idiopathischer Genese.<sup>70</sup>

Als weiterer Pathomechanismus der Gastroparese wird eine Dysfunktion des Pylorussphinkters diskutiert.<sup>64</sup> Eine wichtige Rolle spielen hier der N. Vagus und inhibitorische Neurotransmitter wie Distickstoffmonoxid (N<sub>2</sub>O), welche an der Relaxation des Pylorussphinkters maßgeblich beteiligt sind. Die Dysfunktion des Pylorussphinkters kann zu Pylorospasmen führen, welche charakterisiert sind durch intermittierende Kontraktionen sowie einem erhöhten Muskeltonus im Pylorus.<sup>71</sup>

Eine Vielzahl von pathophysiologischen Einflüssen führen zu einer ineffektiven Peristaltik des Magens mit antraler Hypomotilität und Dysfunktion des Pylorusphinkters mit dem Ergebnis einer verzögerten Magenentleerung mit typischen Beschwerden. Die vollständige Pathophysiologie der Gastroparese ist jedoch multifaktoriell und noch nicht hinreichend geklärt und Gegenstand aktueller Forschung.

## **2.4.2 Diagnostik**

### **2.4.2.1 Magenszintigraphie**

Der Goldstandard für die Diagnostik der Gastroparese ist die Magenszintigraphie.<sup>72</sup> Eine mechanische Obstruktion z.B. durch ein Neoplasie im Bereich des Magenausgangs oder tieferliegend im Dünndarm sollte vorher mittels einer Ösophago-Duodenoskopie ausgeschlossen werden. Es gibt noch keinen einheitlichen internationalen Standard für die Durchführung einer Magenszintigraphie. Abell et al etablierten nachfolgendes Prozedere, welches in großen Teilen der USA und Europa durchgeführt wird.<sup>73</sup> Nach einer Mindest-Nüchternphase von 6 Stunden sowie dem vorherigen Absetzen möglicher einflussnehmender Medikamente wie Opioiden, Prokinetika, Antiemetika oder Neuromodulatoren, wird eine mit Technetium (Tc)-99m versetzte Mahlzeit, typischerweise das Äquivalent von zwei großen Eiern, zwei Brotscheiben mit Marmelade sowie Wasser verspeist. Die Bildgebung in anteriorer und posteriorer Darstellung erfolgt an 4 Zeitpunkten (0, 1, 2, und 4h). Eine verzögerte Magenretention wurde gemäß Tougas et al festgelegt als >90% bei Stunde 1, >60% bei Stunde 2, >10% bei Stunde 4.<sup>74</sup>

Bei der Diagnosestellung der Gastroparese sollten sowohl klinische Parameter in Form eines validierten Scores sowie objektivierbare Untersuchungen wie die Magenszintigraphie erhoben werden.

### 2.4.2.2 Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI)

Ein gängiger validierter Score für die klinische Symptomatik der Gastroparese ist der „Gastroparesis Cardinal Symptom Index“ (GCSI). Dieser wurde von Revicki et al 2004 erstmals eingeführt und fasst die Kardinalsymptome der Gastroparese in drei Subgruppen und insgesamt 9 Symptome zusammen.<sup>67</sup>

Tabelle 3: Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI)<sup>67</sup>

	Keine	Sehr mild	Mild	Moderat	Schwerwiegend	Sehr schwerwiegend
1. Übelkeit	0	1	2	3	4	5
2. Würgen	0	1	2	3	4	5
3. Erbrechen	0	1	2	3	4	5
4. Völlegefühl des Magens	0	1	2	3	4	5
5. Normale Mahlzeit nicht möglich	0	1	2	3	4	5
6. Exzessives Völlegefühl nach Mahlzeiten	0	1	2	3	4	5
7. Appetitlosigkeit	0	1	2	3	4	5
8. Blähungen	0	1	2	3	4	5
9. Ausdehnung des Bauches und Magens	0	1	2	3	4	5

Die drei Subgruppen sind Übelkeit (1-3), Völlegefühl (4-7) sowie Blähungen (8-9). Typischerweise werden sowohl die durchschnittlichen Subgruppen-Punkte sowie der Durchschnittswert der 3 Subgruppen als Ergebnis erhoben. Eine Reduktion des GCSI um mindestens  $\geq 1$  des Ausgangswertes wird generell als Therapieansprechen gewertet, in einigen Studien wird als zusätzliche Bedingung eine Reduktion von  $>25\%$  von 2 Symptomen gefordert.<sup>1,75-77</sup>

### 2.4.3 Therapieoptionen

Allgemeine Therapieansätze der Gastroparese beinhalten ein adäquates Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Nährstoffmanagement. Die Identifikation und Behandlung einer zugrundeliegenden Ursache, zum Beispiel eines Diabetes mellitus, spielt eine wichtige Rolle.<sup>72</sup> Eine Diäteeinstellung kann zur Verbesserung der Symptome führen und wird in erster Linie bei allen Patienten empfohlen, unabhängig vom Schweregrad der Symptomatik. Patienten sollten große Mahlzeiten mit hohem Fett- und Ballaststoffgehalt vermeiden, da dies die Magenentleerung weiter verzögern kann.<sup>78</sup> Olausson et al konnten nachweisen, dass häufigere kleinere Portionen mit hohem Kalorien- und Flüssigkeitsgehalt gewisse Symptome verbessern konnten, insbesondere Übelkeit, Erbrechen und Regurgitation, jedoch nicht abdominelle Schmerzen.<sup>79</sup>

### 2.4.3.1 Medikamentöse Therapie

Falls eine Diäteeinstellung nicht zur adäquaten Symptomverbesserung führt, kann eine medikamentöse Therapie versucht werden. Eine Therapie mit Prokinetika wie Metoclopramid, Domperidon, Erythromycin oder Prucaloprid führt zu häufigeren Magenkontraktionen und kann zu einer verbesserten Magenentleerung und Symptomverbesserung führen.<sup>80</sup>

Metoclopramid ist ein Prokinetikum mit antiemetischen Eigenschaften. Es wirkt als Antagonist von Dopamin-D2 und Serotonin-5-HT-3 Rezeptoren antiemetisch und als Agonist von Serotonin-5-HT-4 Rezeptoren prokinetisch. Aufgrund von extrapyramidalen Nebenwirkungen, insbesondere Spätdyskinesien, welche mit einem Risiko von <1% selten sind<sup>81</sup>, ist die Anwendung von Metoclopramid zulassungsbeschränkt. In den USA kann Metoclopramid bei der diabetischen Gastroparese für bis zu 12 Wochen angewendet werden, in Deutschland ist die Therapie seit 2014 nur noch off-label möglich.

Domperidon ist ein weiterer Dopamin-Antagonist und wirkt sowohl prokinetisch als auch antiemetisch. Aufgrund von QTc-Zeit Verlängerungen sollte die Anwendung eine Woche nicht überschreiten. Auch Domperidon ist in Deutschland zum aktuellen Zeitpunkt nur als Antiemetikum zugelassen und der Einsatz bei Gastroparese nur off-label möglich.

Erythromycin wirkt als Prokinetikum über Motilin-Rezeptoren und konnte laut Maganti et al in 43% der Patienten eine Symptomverbesserung bewirken.<sup>82</sup> Jedoch ist der Therapieeffekt aufgrund von Tachyphylaxie mit längerer Therapiedauer abnehmend.<sup>83</sup> Auch der Einsatz von Erythromycin ist nur off-label bei der Gastroparese möglich.

In Deutschland ist zum aktuellen Zeitpunkt nur Prucaloprid als Prokinetikum zugelassen. Prucaloprid wirkt als Agonist der Serotonin-5-HT-4 Rezeptoren und ist nur im Einsatz von refraktärer Obstipation zugelassen. Erste Studien konnten jedoch auch eine verbesserte Magenentleerung und Symptomverbesserung in der idiopathischen Gastroparese zeigen.<sup>84</sup>

Soykan et al konnten Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie erarbeiten.<sup>68</sup> Die idiopathische Gastroparese sowie die meisten diabetischen Gastroparesen sprachen gut auf eine medikamentöse Therapie an. Ein schlechteres Therapieansprechen ist bei der postoperativen Gastroparese sowie bei der diabetischen Gastroparese mit Nachweis von vagaler Neuropathie zu erwarten.

Zusammenfassend ist die medikamentöse Therapie der Gastroparese in Deutschland nur off-label und mit kurzer Anwendungsdauer verfügbar, sodass eine Therapie zur Symptomkontrolle zwar versucht werden kann, jedoch bei Patienten mit schwerwiegenden Symptomen meist zusätzliche Therapieoptionen notwendig sind.

### **2.4.3.2 Elektrische Stimulationstherapie**

Das Konzept einer elektrischen Magenstimulation wurde erstmals im Hundemodell von Kelly et al 1972 entwickelt.<sup>85</sup> Forster et al implantierten 2001 erstmals ein Magenstimulationssystem bei Patienten mit refraktärer Gastroparese, das Enterra®-System, welches für diesen Zweck von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurde.<sup>86</sup> Während anfangs eine verbesserte Magenentleerung durch die Stimulation der glatten Muskelzellen postuliert wurde, zeigten Yin et al, dass die elektrische Stimulation des Enterra®-Systems keine Aktionspotenziale in gastralen glatten Muskelzellen auslösen konnte.<sup>87</sup> In prospektiven Studien konnte durch die Implantation zwar die Frequenz des Erbrechens gesenkt werden, jedoch ohne eine verbesserte Magenentleerung oder verbesserte Lebensqualität zu erreichen.<sup>88</sup>

Eine Metaanalyse von Levinthal et al zeigte teils differierende Ergebnisse zwischen den analysierten Studien. Während die kontrollierten Studien keine Verbesserung der Symptomatik verzeichneten, konnte in den open-label Studien eine signifikante Verbesserung erreicht werden. Die Autoren postulierten, dass der Schweregrad der initialen Symptomatik eine Rolle gespielt haben könnte. Die perioperative Komplikationsrate betrug ca. 8,7% mit einer Krankenhausmortalität von 1,4%.<sup>89</sup>

In der aktuellen Leitlinie des American Journal of Gastroenterology kann eine elektrische Stimulationstherapie bei therapierefraktärer Gastroparese in Erwägung gezogen werden.<sup>71</sup>

### **Endoskopische Therapieansätze**

Es gibt bereits mehrere endoskopische Therapieansätze mit dem Pylorus als Zielobjekt. Wie oben beschrieben zeigt sich bei einigen Patienten eine Dysfunktion des Pylorussphinkters in Form von Pylorusspasmen.

### **2.4.3.3 Injektion von Botulinumtoxin**

Die Injektion von Botulinumtoxin kann über die Beeinträchtigung der Freisetzung von Acetylcholin in cholinergen Nervenfasern den Tonus und Spasmus des Pylorussphinkters reduzieren. Die Datenlage bezüglich der Effektivität der Botulinumtoxin-Injektion in den Pylorus ist gespalten. Ein systematisches Review von Bai et al konnte keine signifikante Symptomverbesserung nach intrapylorischer Botulinumtoxin-Injektion bei Patienten mit Gastroparese feststellen.<sup>90</sup> Jedoch konnten Desprez et al bei Patienten mit einer

Gastroparese, welche eine beeinträchtigte Dehnbarkeit des Pylorus aufwies, bestätigt mittels EndoFLIP-System, eine signifikante Symptomverbesserung durch die Botulinumtoxin-Injektion erreichen. Die Patienten ohne beeinträchtigte Pylorus-Dehnbarkeit profitierten in dieser Studie jedoch nicht von der Botulinumtoxin-Injektion.<sup>91</sup> In einer randomisierten prospektiven Studie mit 40 Patienten wurden Patienten mit refraktärer Gastroparese mit G-POEM und Botulinumtoxin-Injektion behandelt, darin konnte nach 1 Jahr eine 40% Erfolgsrate mit Botulinumtoxin erreicht werden.<sup>92</sup>

Lacy et al sprechen in der aktuellen Leitlinie der „American Gastroenterological Association“ keine generelle Empfehlung für eine Therapie mit Botulinumtoxin-Injektionen bei Gastroparese aus.<sup>93</sup> Es scheint jedoch bestimmten Subgruppen der Gastroparese zu geben, insbesondere mit Pylorusdysfunktionen, die von einer Botulinumtoxin-Injektion profitieren können.<sup>94</sup>

#### **2.4.3.4 Ballondilatation des Pylorus**

Eine weiterer endoskopischer Therapieansatz ist die Ballondilatation des Pylorus. Soliman et al zeigten eine signifikante Verbesserung des GCSI nach 2 Monaten bei 53% der Patienten<sup>95</sup>, Murray et al zeigten vergleichbare Ergebnisse mit einer Symptomverbesserung bei 57% der Patienten nach 4 Monaten<sup>96</sup>. Schwerwiegende Komplikationen gab es in beiden Studien nicht. Nach 2 Jahren liegt die Ansprechrate nur noch bei 32%<sup>95</sup>.

#### **2.4.3.5 Gastrale perorale endoskopische Myotomie (G-POEM)**

Die G-POEM wurde erstmals von Kawai et al 2012 im Tierversuch beschrieben und von Khashab et al 2013 als neue Therapie der refraktären Gastroparese am Menschen durchgeführt.<sup>97,98</sup>

Vor Durchführung der G-POEM sollte der Patient mindestens 24 Stunden auf solide Nahrungsmittel verzichten, um das Risiko von residualen Speiseresten zu minimieren. Nach einer Routine-Gastroskopie erfolgt analog zur Ö-POEM die G-POEM in Allgemeinanästhesie. Die Lagerung des Patienten kann sowohl in Rückenlage als auch in Linksseitenlage erfolgen, je nach Präferenz des Endoskopikers. Nach Insertion des Endoskops bis in den Magen wird eine Stelle 4-5 cm proximal des Pylorus aufgesucht, üblicherweise entlang der posterioren Wand der großen Kurvatur.<sup>98-100</sup> Dort erfolgt die Injektion einer Kochsalz- und Indigocarminmischung in den Submukosaraum. Anschließend wird eine ca. 2 cm große Inzision in die Mukosa durchgeführt und das Endoskop in den Submukosaraum eingeführt. Ein Submukosatunnel wird gebildet mit vorsichtiger Dissektion der Submukosafasern bis zum Pylorus. Dort erfolgt die Myotomie der zirkulären Muskulatur des Pylorus und wird dann ca. 3

cm ins proximale Antrum fortgeführt. Einige Autoren empfehlen eine Vollwandmyotomie der zirkulären und longitudinalen Muskelfasern.<sup>100</sup> Grundsätzlich gilt, dass mindestens eine komplette Myotomie der zirkulären Muskulatur des Pylorus erfolgen sollte. Anschließend wird die mukosale Eintrittspforte mit hämostatischen Clips verschlossen. Somit wird eine offene Dehiszenz vermieden.

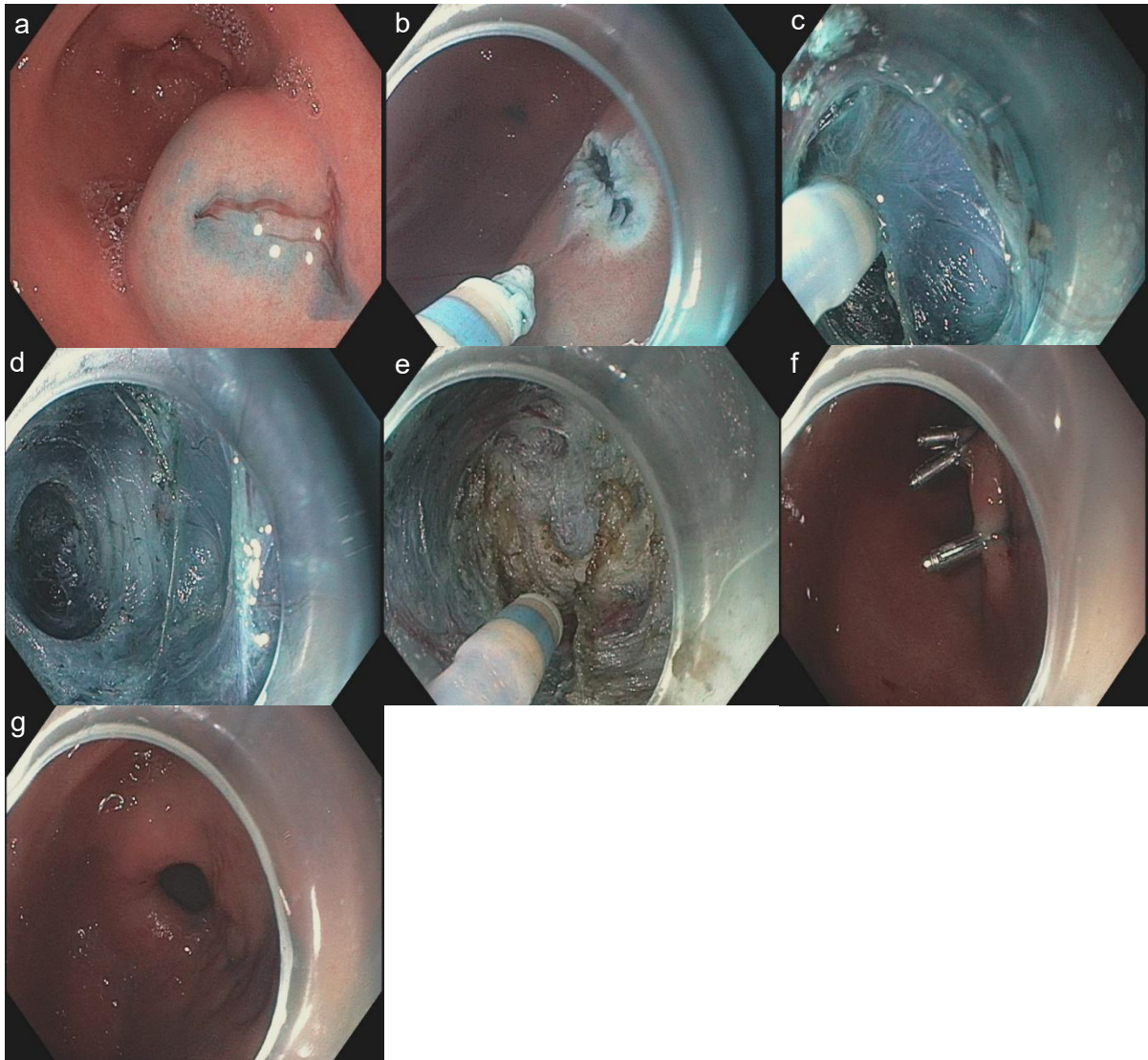


Abbildung 3: Ablauf G-POEM: a) Unterspritzung mit Indigocarmin ca. 5cm proximal des Pylorus. b) Inzision in die Mukosa, c) Bildung des Submukosatunnels mit Dissektion der Submukosafasern, d) Submukosatunnel, e) Myotomie der Pylorusmuskulatur und Fortführung für ca. 2cm ins proximale Antrum, f) Verschluss der Mukosainzision mit hämostatischen Clips, g) Darstellung des erschlafften Pylorus nach G-POEM  
Mit freundlicher Erlaubnis von Prof. Dr. med. Hendrik Manner: Eigene Bilder aus dem Varisano Klinikum Frankfurt Höchst

Komplikationen der G-POEM treten selten auf. Mögliche Komplikationen sind abdominelle Schmerzen, Blutungen, Kapnoperitoneum sowie Verletzungen der Mukosa bis zur Perforation. Hernández Mondragón et al geben eine Komplikationsrate von 8,6% in einer retrospektiven Analyse von 374 Patienten an<sup>101</sup>. Alle konnten endoskopisch bzw. konservativ behandelt

werden. Ichkhanian et al haben bei einer Fallzahl von 216 Patienten, welche mit einer G-POEM behandelt wurden, Komplikationen bei 31 Patienten (14%) beobachtet, davon nur 2 Patienten mit schweren Komplikationen.<sup>102</sup>

Die Datenlage zur Wirksamkeit der G-POEM ist relativ uneinheitlich. Die Definition eines klinischen Erfolges unterscheidet sich zwischen den Studien. In jüngeren Studien wird eine Reduktion des GCSI um  $\geq 1$  sowie eine Reduktion um  $\geq 25\%$  in 2 Subgruppen als klinischer Erfolg definiert.<sup>75,76,101</sup> In einigen Studien wird eine Reduktion des GCSI um  $\geq 50\%$  als klinischer Erfolg definiert<sup>103</sup>. In einer Meta-Analyse von Aghaie Meybodi et al von 7 Studien und 196 Patienten wird eine „weighted pooled success rate“ von insgesamt 82% angegeben<sup>104</sup>. In einer jüngeren Meta-Analyse von Kamal et al von 10 Studien mit 482 Patienten konnte eine „weighted pooled success rate“ von 61% nach einem Jahr erzielt werden<sup>105</sup>. In den wenigen prospektiven Studien konnte eine Erfolgsrate von 48-69% 12 Monate nach G-POEM beobachtet werden.<sup>75,92,106,107</sup>

Es gibt bisher nur wenige Studien zu Langzeitergebnissen der G-POEM. In einer retrospektiven Studie von 374 Patienten nach G-POEM konnte eine Erfolgsrate nach 48 Monaten von 77,5% beobachtet werden<sup>101</sup>. In einer prospektiven Studie mit 46 Patienten betrug die Erfolgsrate nach 36 Monaten 65,2%<sup>107</sup>.

Es gibt wenige Studien, welche die G-POEM mit anderen Therapiemöglichkeiten im Vergleich untersucht haben. In einer retrospektiven Analyse von jeweils 23 Patienten mit G-POEM und elektrischer Stimulation des Magens wurde ein besseres und längeres Ansprechen durch die G-POEM beobachtet<sup>108</sup>. Eine Meta-Analyse, welche 332 Patienten mit G-POEM sowie 376 Patienten mit operativer Pyloroplastik untersuchte, ergab ein vergleichbares Therapieansprechen (75,8% für G-POEM und 77,3% für operative Pyloroplastik) sowie vergleichbare Komplikationsraten (11% für G-POEM und 11,4% für operative Pyloroplastik).<sup>109</sup>

Es konnten bisher keine sicheren Prädiktoren für den Erfolg der G-POEM identifiziert werden. In einigen Studien konnte ein besseres Ansprechen in bestimmten Subgruppen beobachtet werden. Die diabetische Gastroparese konnte gemäß Mondragón et al. ein etwas besseres Langzeit-Ansprechen erzielen als andere Ätiologien.<sup>101</sup>

Insgesamt ist die G-POEM eine sichere und effektive Therapiemöglichkeit bei Patienten mit refraktärer Gastroparese, jedoch fehlen insbesondere Daten zur Langzeiteffektivität sowie die Identifikation von Prädiktoren für den Erfolg der G-POEM bei einem heterogenen Patientenkollektiv.

#### 2.4.3.6 Operative Pyloroplastik

Bei der laparoskopischen Pyloroplastik wird der Pylorus über 4 laparoskopische Zugänge mit einem longitudinalen Schnitt, welcher bis ins Duodenum und Antrum reicht, durchtrennt. Die Inzision wird üblicherweise transversal vernäht. <sup>110,111</sup>

Die Komplikationsrate zeigte sich in einer Meta-Analyse von Mohan et al vergleichbar mit 11% für G-POEM sowie 11,4% für operative Pyloroplastik. <sup>109</sup> Es gibt nach aktuellem Stand keine prospektiven randomisierten kontrollierten Studien, welche beide Verfahren gegeneinander vergleichen. In einer retrospektiven Studie von Pioppo et al mit 102 Patienten, davon 39 mit POEM und 63 mit operativer Pyloromyotomie zeigten sich signifikant mehr Komplikationen in der operativen Patientengruppe (33,3% vs 13% in der G-POEM Gruppe). Blutung und Infektion waren hier die häufigsten Komplikationen. <sup>112</sup> In einer weiteren retrospektiven Studie von Landreneau et al wurden bei 60 Patienten (30 G-POEM und 30 operative Pyloroplastik) mehr Komplikationen bei der operativen Patientengruppe beobachtet (16,7% vs 3,3%), es konnte jedoch keine statistische Signifikanz gezeigt werden. In dieser Studie zeigte sich als häufigste Komplikation bei der G-POEM die Blutung, bei der operativen Pyloroplastik die Infektion als häufigstes. <sup>111</sup>

Zwar sind die Erfolgsraten der operativen Pyloromyotomie mit der G-POEM vergleichbar (77,3% für operative Pyloroplastik und 75,8% für G-POEM) in einer Meta-Analyse von Mohan et al mit 332 Patienten mit G-POEM und 376 mit Pyloroplastik, <sup>109</sup> jedoch wird in der Literatur sowie klinischem Alltag die G-POEM aufgrund des minimal-invasiven Ansatz bevorzugt. Dies spiegelt sich auch in der Leitlinie der „American Gastroenterological Association“ für die Gastroparese 2022 wider. Eine operative Pyloroplastik sollte nur im Einzelfall bei ausgewählten Patienten in Erwägung gezogen werden. <sup>72</sup>

## 2.5 Zielsetzung der Dissertation

Die perorale endoskopische Myotomie hat sich in den letzten Jahren als valide minimal-invasive Therapieoption für die Achalasie sowie die Gastroparese etabliert und in internationalen Leitlinien Einzug gefunden. Während die Kurzzeitergebnisse vielversprechend sind, gibt es wenige Studien zur Untersuchung der Langzeitergebnisse, insbesondere bei der G-POEM.

In dieser Arbeit soll daher ein Patientenkollektiv, an welchem eine POEM durchgeführt wurde, retrospektiv analysiert werden sowie prospektiv der klinische Erfolg nachkontrolliert werden.

Dabei soll vor allem auf folgende Fragestellungen eingegangen werden:

1. Konnte die perorale endoskopische Myotomie die Symptome effektiv reduzieren?
2. Wie ist das Outcome der behandelten Patienten zu Monat 12 und hält der klinische Erfolg im Langzeitverlauf an?
3. Ist die perorale endoskopische Myotomie eine sichere Therapieoption?

### **3 Material und Methodik**

#### **Studiendesign und Patientenkollektiv**

Es handelt sich bei der durchgeführten Studie um eine retrospektive Studie an zwei Zentren mit prospektiver Datenerhebung mittels Telefoninterviews. Es wurden die Daten aller Patienten von Januar 2017 bis Juli 2024, welche im Klinikum Frankfurt Höchst sowie den Dr. Horst-Schmidt Kliniken Wiesbaden mit einer gastral- oder ösophagealen POEM behandelt wurden, untersucht. Alle POEM-Eingriffe wurden von einem Untersucher (Hendrik Manner) mit Unterstützung des Endoskopieteams sowie der Anästhesie durchgeführt.

Von Januar 2017 bis Juli 2024 erfolgten insgesamt 33 POEMs, davon 19 Ö-POEMs und 14 G-POEMs. In unserer Studie wurden 32 Patienten (19 Ö-POEM und 13 G-POEM) eingeschlossen. Ein G-POEM Patient wurde aufgrund von fehlenden Daten und Follow-up ausgeschlossen.

Bei allen Patienten mit Ö-POEM erfolgte zuvor eine hochauflösende Ösophagusmanometrie mit Diagnostik einer Ösophagusmotilitätsstörung. Bei allen Patienten mit G-POEM erfolgte vor Therapie eine Magenentleerungsszintigraphie mit Diagnostik einer Magenentleerungsstörung. Alle Patienten mit G-POEM haben in ihrem vorherigen Krankheitsverlauf eine medikamentöse Therapie versucht mit unzureichendem Therapieansprechen.

Im Rahmen der klinischen Kontrolle wurden validierte Scores (Eckardt- und GCSI-Score) erhoben im Zeitraum vor POEM sowie 1, 3, 6 und 12 Monate nach POEM. Mittels Telefoninterviews erfolgten weitere Follow-ups mit Datenerhebung bis 60 Monate nach POEM. Mittels der Telefoninterviews wurden zum Teil fehlende Daten in der Patientenakte ergänzt.

#### **Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien für die Studie waren Patienten mit einer Ösophagusmotilitätsstörung oder Magenentleerungsstörung, welche anfangs an den Dr. Horst-Schmidt- Kliniken Wiesbaden und nachfolgend am Varisano Klinikum Frankfurt Höchst mit einer POEM behandelt wurden. Die Patienten sollten einwilligungsfähig sein mit einem Mindestalter von 18 Jahren. Ausschlusskriterien waren erhebliche Gerinnungsstörungen, eine aktive maligne Grunderkrankung sowie ein Alter <18 Jahren oder eine fehlende Einwilligungsfähigkeit.

## **Primärer Endpunkt**

Als primärer Endpunkt wurde der klinische Erfolg festgelegt, welcher bei der ösophagealen POEM auf einen postinterventionellen Eckardt-Score von  $<4$  festgelegt wurde, bei der gastralen POEM auf eine Reduktion des GCSI um mind. 1 Punkt sowie eine Reduktion von 25% in zwei Symptomen. Eine Reintervention wurde als Therapieversagen bzw. Rezidiv gewertet.

## **Sekundäre Endpunkte**

Als sekundäre Endpunkte wurden periinterventionelle Komplikationen sowie die rezidivfreie Überlebenszeit definiert.

## **Therapieversagen und Rezidiv**

Wir definierten ein Therapieversagen bei der Ö-POEM als fortbestehende oder wiederkehrende Beschwerden innerhalb von 3 Monaten mit einem Eckardt-Score von  $>3$ . Bei der G-POEM wurde ein Anstieg des GCSI von  $>1$  innerhalb von 3 Monaten als Therapieversagen gewertet.

Ein Rezidiv definierten wir als wiederkehrende Beschwerden nach einem initialen Ansprechen nach 3 Monaten einhergehend mit einem entsprechenden Durchbrechen des Mindestansprechens des Eckardt-Scores auf mehr als 3 bzw. einem Anstieg des Gesamt-GCSI um mindestens 1 Punkt. Allen Patienten mit Therapieversagen und Rezidiv wurde eine erneute endoskopische Therapie mit Dilatation, Botoxinjektion oder Re-POEM oder eine OP im Sinne einer Hellerschen Myotomie mit Fundoplicatio angeboten. Auch die Patienten, welche nur eine Erhöhung des GCSI von kleiner als 1 zeigten, jedoch eine endoskopische Therapie mit pneumatischer Dilatation oder Botoxinjektion erfolgte, werteten wir als Therapieversagen oder Rezidiv.

## **Statistische Auswertung**

Die Datenerhebung und Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corporation, Washington, USA) sowie SPSS Version 27 (IBM, New York, USA).

Es wurde zunächst eine deskriptive Statistik der Charakteristika des Patientenkollektivs durchgeführt.

Um den klinischen Erfolg der Behandlung statistisch zu untersuchen, wurden die prä- und postinterventionellen Scores mit Hilfe des nichtparametrischen paired Wilcoxon signed Rank Test untersucht. Unsere Nullhypothese besagte, dass es keinen signifikanten Unterschied in der zentralen Tendenz des Eckardt-Scores vor und nach POEM gäbe. Das Signifikanzniveau wurde aufgrund der gerichteten Natur der Nullhypothese auf  $p < 0,025$  festgelegt. Mittels Kaplan-Meier Überlebensanalysen wurde die kumulative Rate an klinischem Erfolg deskriptiv berechnet und dargestellt.

Es erfolgte eine statistische Beratung und Mitbetreuung durch [...] aus dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

### **Ethikvotum**

Alle Patienten, bei denen ein telefonisches Follow-up erfolgte, wurden mittels eines von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen genehmigten Aufklärungsbogen über die Anonymisierung ihrer Daten aufgeklärt mit Einwilligung in den Einschluss in die Studie. Es liegt für die durchgeführte Studie ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen vor, Aktenzeichen: 2022-3239-evBO

## 4 Ergebnisse

Im Zeitraum von Januar 2017 bis Juli 2024 wurden an insgesamt 33 Patienten POEMs durchgeführt. Bei 19 Patienten wurde eine Ö-POEM durchgeführt, bei 14 Patienten eine G-POEM. Davon konnten 32 Patienten (19 Ö-POEM + 13 G-POEM) in die Studie eingeschlossen werden. Eine G-POEM Patientin wurde aufgrund fehlender Daten in der Patientenakte und fehlendem Follow-up ausgeschlossen.

### 4.1 Ösophageale POEM

#### 4.1.1 Demographische Charakteristika und deskriptive Statistik

Table 4: Demographische und klinische Charakteristika Ö-POEM

Demographische und klinische Charakteristika der Patienten: Ö-POEM n=19	
Alter in Jahren (Median: Min – Max)	55 (18-82)
Alter bei Diagnosestellung (Median: Min – Max)	47 (16-80)
Geschlecht (m/w)	m=11 (58%), w=8 (42%)
ASA-Score (Median: Min-Max)	2 (1-3)
Genese	
Achalasia Typ 1	7 (36,8%)
Achalasia Typ 2	7 (36,8%)
Achalasia Typ 3	3 (15,8%)
Hyperkontraktiler Ösophagus	2 (10,5%)
Vortherapie	
Keine	9 (47,3%)
Pneumatische Dilatation	7 (36,8%)
Botox-Injektion	2 (10,5%)
Pneumatische Dilatation + Botox-Injektion	1 (5,3%)
Baseline Eckardt-Score, Mittelwert $\pm$ SD	
Gesamt-Score (0-12)	7,76 $\pm$ 2,3
Dysphagie (0-3)	2,65 $\pm$ 0,49
Regurgitation (0-3)	2,12 $\pm$ 0,99
Brustschmerzen (0-3)	1,82 $\pm$ 1,01
Gewichtsverlust (0-3)	1,18 $\pm$ 1,33
Periinterventionelle Daten, Mittelwert $\pm$ SD	
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	4 $\pm$ 0,6
Eingriffszeit in min: Mittelwert $\pm$ SD	63 $\pm$ 18,4
Technischer Erfolg	17/19 (89%)
Follow-up in Monate, Mittelwert $\pm$ SD	33 $\pm$ 22,4

Die Ö-POEM Patienten waren im Median 55 (18-82) Jahre alt, davon waren 11 (58%) männlich, 8 (42%) weiblich. Am häufigsten zeigte sich als Genese die Achalasia Typ I und II mit jeweils 7 (36,8%) Patienten.

Von den Patienten waren 9 (47,3%) therapienaiv, 7 (36,8%) der Patienten waren mit einer pneumatischen Dilatation und 2 (10,5%) mit einer Botox-Injektion vorbehandelt, 1 (5,3%) davon mit beiden Therapien.

Die Patienten zeigten im Mittelwert vor POEM einen Eckardt-Score von  $7,8 \pm 2,3$ , die Dysphagie war im Mittel am ausgeprägtesten, dann in absteigender Reihenfolge die Regurgitation, Brustschmerzen und Gewichtsverlust.

#### **4.1.2 Technischer und klinischer Erfolg**

Von 19 Patienten konnte bei 17 Patienten technisch eine POEM durchgeführt werden. Bei 2 Patienten zeigten sich ausgeprägte submukosale Vernarbungen, am ehesten durch chronische Speisestase, sodass keine submukosale Tunnelung erfolgen konnte. Bei beiden Patienten wurde im gleichen Krankenhausaufenthalt eine pneumatische Dilatation mit Botoxinjektion durchgeführt. Die nachfolgende deskriptive Statistik erfolgt primär anhand der modifizierten Intention-to-treat Population mit durchgeführter POEM, um die Effektivität der Intervention besser zu beschreiben. Eine Analyse der Intention-to-treat Population wird jedoch ebenfalls durchgeführt.

Bei allen 17 Patienten mit durchgeführter Ö-POEM zeigte sich postinterventionell ein Therapieansprechen, davon gaben 6 (35,3%) Beschwerdefreiheit an mit einem Eckardt-Score von 0. Bis zum Monat 12 konnte bei allen Patienten ein Follow-up erfolgen. 2 Patienten zeigten bis dahin ein Therapieversagen. Ein Patient wurde mit einer Re-POEM behandelt, ein anderer mittels pneumatischer Dilatation und Botoxinjektion.

Ein 24 Monate Follow-up konnte bei 12 Patienten erfolgen. 7 Patienten erreichten das Follow-up nicht, da erst 12 Monate seit der Intervention vergangen sind zum Zeitpunkt des Follow-ups. Ein weiterer Patient bekam bis zu diesem Zeitpunkt ein Therapierезidiv. Ein 36 Monate Follow-up konnte bei 10 Patienten erfolgen, 2 Patienten erreichten das Follow-up nicht. Ein 48 Monate und 60 Monate Follow-up konnte bei 7 bzw. 5 Patienten erfolgen.

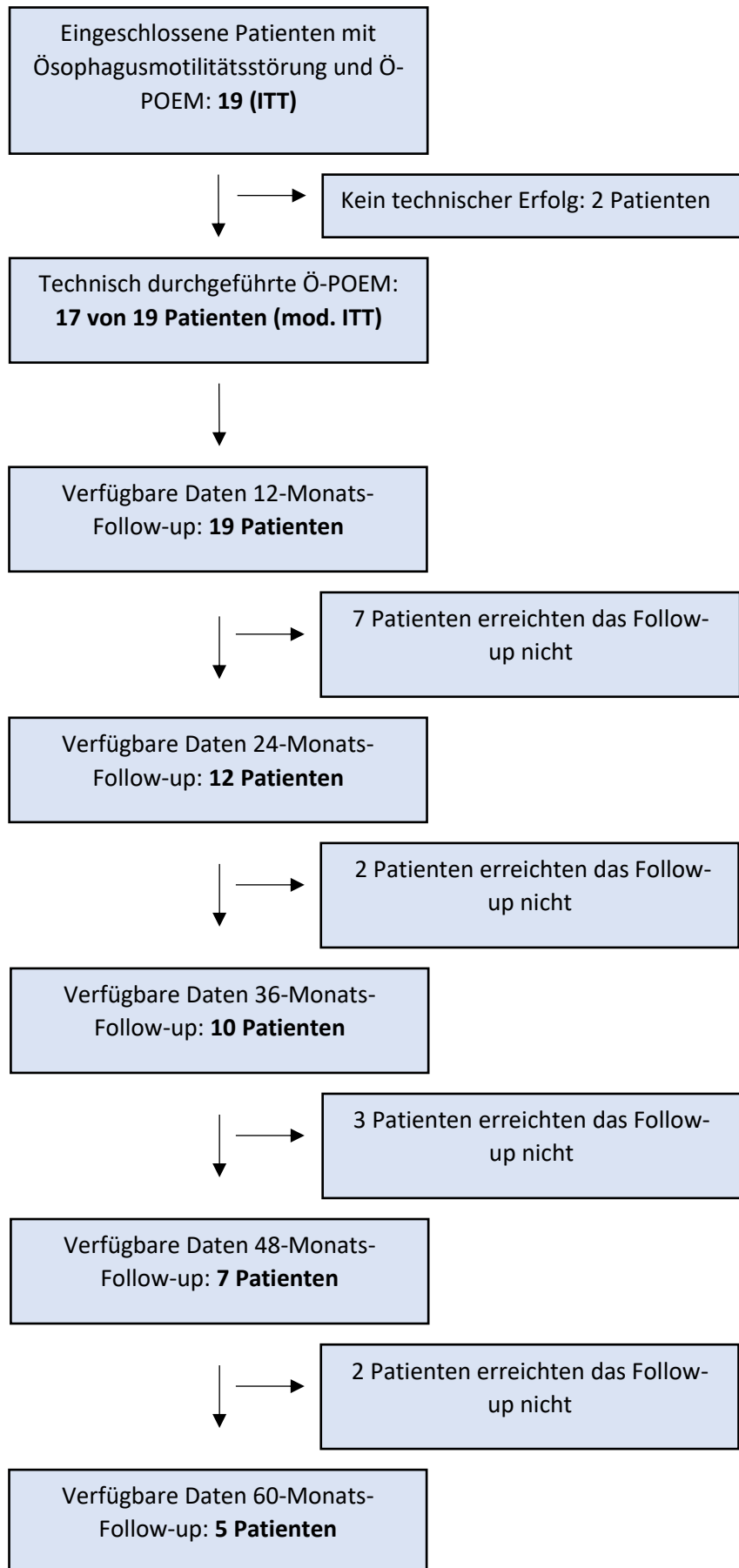


Abbildung 4: Flow-Chart mit verfügbarem Follow-up Ö-POEM

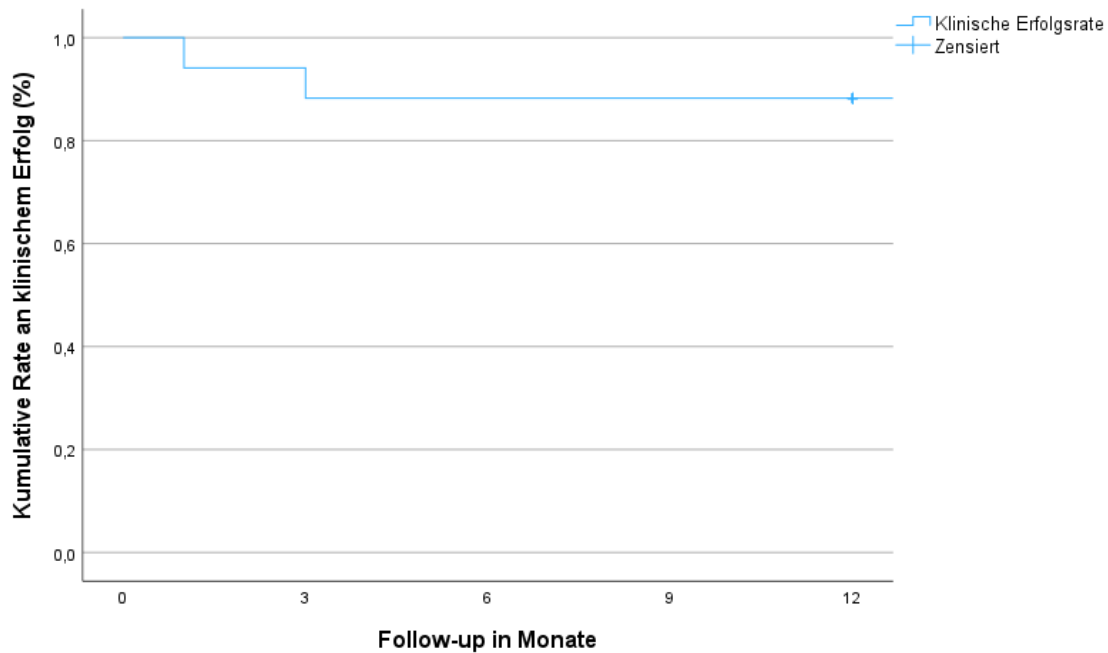


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve mit kumulativer Erfolgsrate der Ö-POEM bis 12 Monate (n=17)

In der modifizierten Intention-to-treat Population konnte bei allen Patienten mit durchgeführter Ö-POEM Patienten bis Monat 12 ein Follow-up erfolgen. An Monat 12 hatten 15/17 (88,2%) der Patienten einen anhaltenden klinischen Erfolg ohne Notwendigkeit einer Reintervention. 3 Patienten davon gaben Beschwerdefreiheit an.

In der Intention-to-treat Population inklusive der 2 technisch nicht durchführbaren Ö-POEMS beträgt die Rate an klinischem Erfolg nach 12 Monaten 78,9% (15/19).

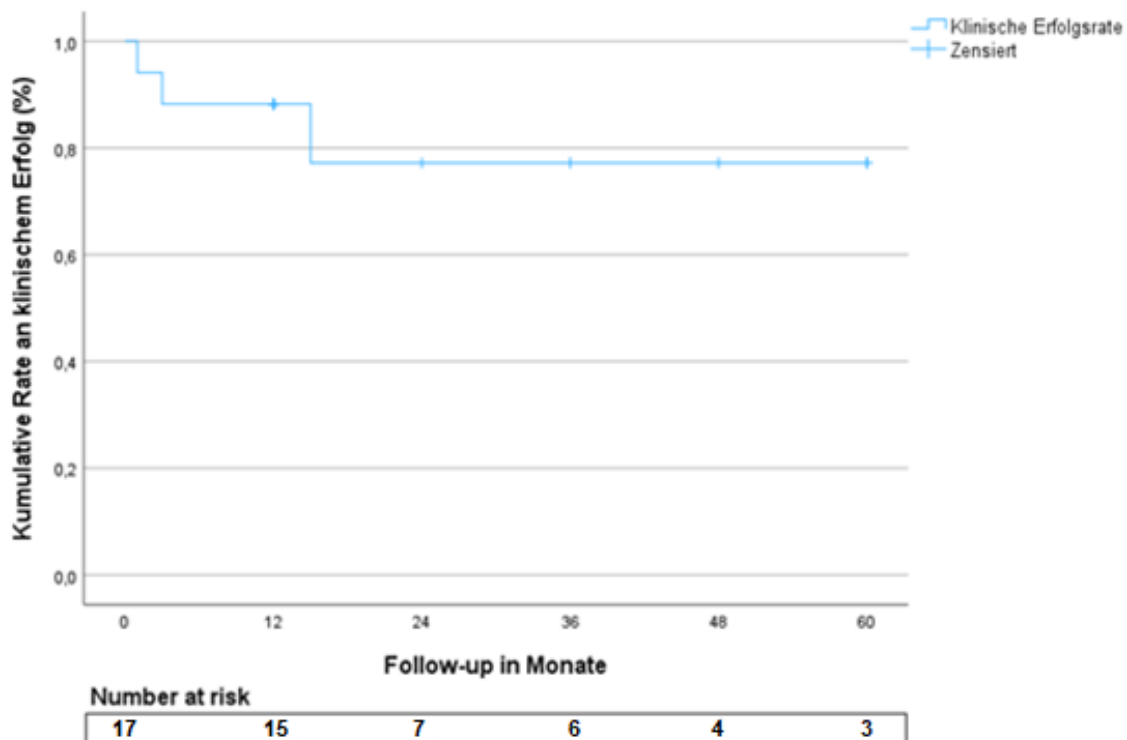


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve mit kumulativer Erfolgsrate der Ö-POEM bis 60 Monate

Anhand der Kaplan-Meier Überlebensanalyse wird die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit auf 48,21 Monate (95%-Konfidenzintervall: 36,08 – 60,35) geschätzt. Am Ende der Follow-up Periode nach 60 Monaten beträgt die geschätzte kumulative Rate an klinischem Erfolg in der mod. ITT-Population 77,2%. Nach 60 Monaten befinden sich 3 Personen mit anhaltendem Erfolg in unserer Studie. Die mittlere Follow-up Dauer betrug  $33 \pm 22,4$  Monaten.

In der Intention-to-treat-Population inklusive der 2 technisch nicht durchführbaren Ö-POEMs beträgt die geschätzte kumulative Rate an klinischem Erfolg nach 60 Monaten 69,1%.

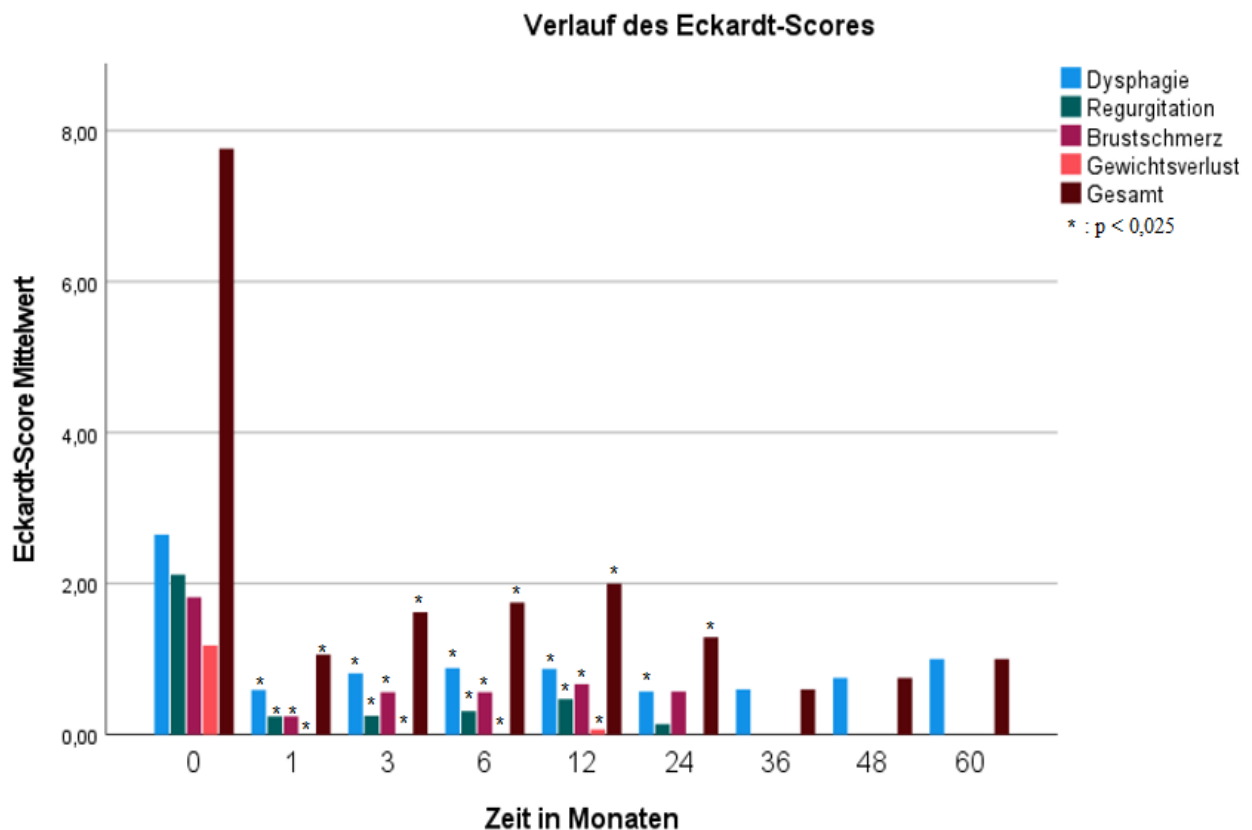


Abbildung 7: Eckardt-Score im Verlauf

Der Gesamt-Eckardt-Score sowie die Symptome konnte durch die POEM im Vergleich zur Baseline nach sowohl 1- Monat, 3-Monaten, 6-Monaten und 12-Monaten signifikant reduziert werden ( $p < 0,001$ ). Im 24 Monats-Intervall konnte nur für den Gesamt-Eckardt-Score sowie das Symptom Dysphagie eine statistische Signifikanz gezeigt werden ( $p = 0,008$ ), bei Regurgitation/Brustschmerzen/Gewichtsverlust nicht ( $p = 0,031$ ). Im 36, 48 und 60 Monats-Intervall zeigte sich zwar eine klinische Relevanz mit Eckardt-Scores  $< 4$ , aufgrund abnehmender Patientenzahl konnte aber keine statistische Signifikanz gezeigt werden. (Gesamt-Eckardt-Score: 36-Monate:  $p = 0,31$ , 48-Monate:  $p = 0,25$ , 60-Monate:  $p = 0,25$ )

### 4.1.3 Komplikationen

Bei insgesamt 19 Eingriffen gab es keine schweren Komplikationen. Bei 2 (10.5%) Patienten zeigten sich Minor-Komplikationen. Bei einem Patienten zeigte sich periinterventionell ein Pneumoperitoneum mit Anstieg der Beatmungsdrücke, sodass ein kurzzeitiges Pausieren mit Punktion notwendig war. Ein Patient zeigte postinterventionell einen Pleuraerguss, welcher konservativ behandelt wurde ohne Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes.

### 4.1.4 Telefonisches Follow-up

Von insgesamt 19 eingeschlossenen Patienten konnten 17 Patienten mittels eines Telefoninterviews befragt werden.

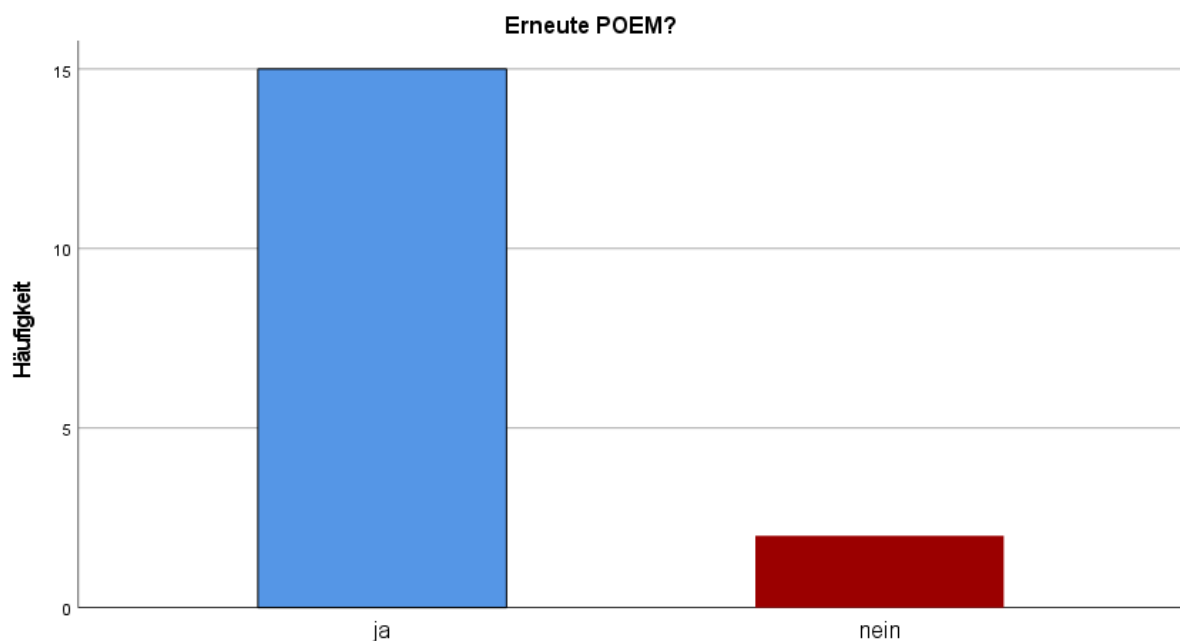


Abbildung 8: Telefoninterview Ö-POEM: Erneute POEM?

Im telefonischen Follow-up gaben auf die Frage „Würden Sie bei erneuten Beschwerden sich einer erneuten POEM unterziehen?“ 15 von 17 ja an, 2 Patienten nein.

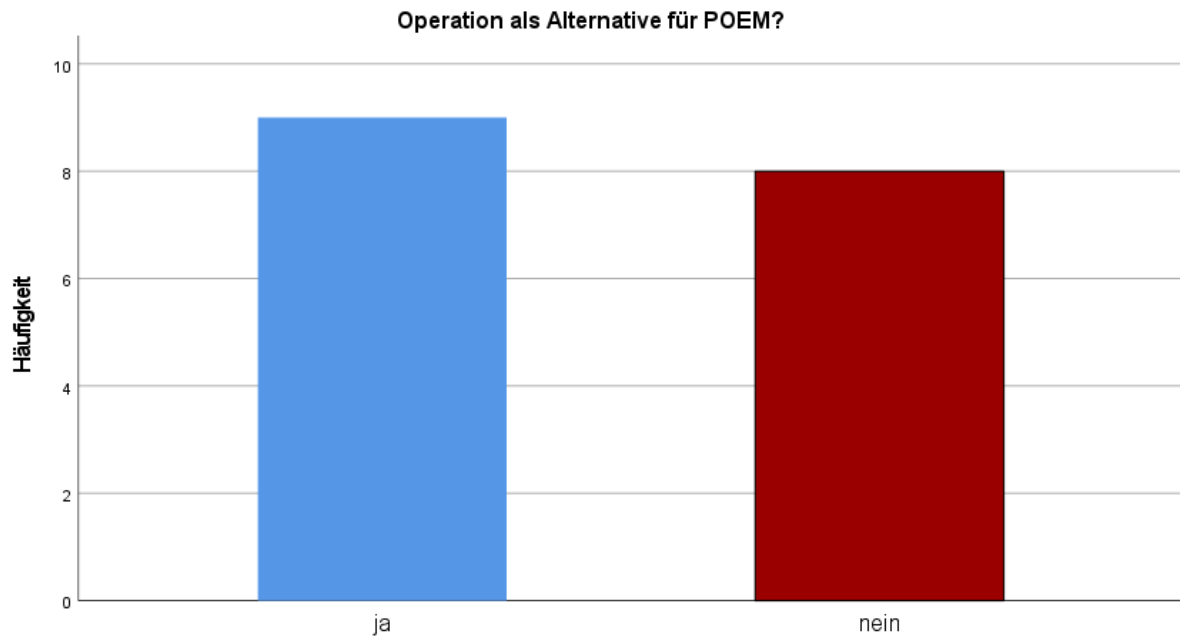


Abbildung 9: Telefoninterview Ö-POEM: Operation als Alternative für POEM?

Auf die Frage „Wäre eine chirurgische Myotomie eine Alternative für die POEM für Sie gewesen?“ antworteten 9 von 17 Patienten ja, 8 von 17 Patienten hätten eine operative Therapie abgelehnt.

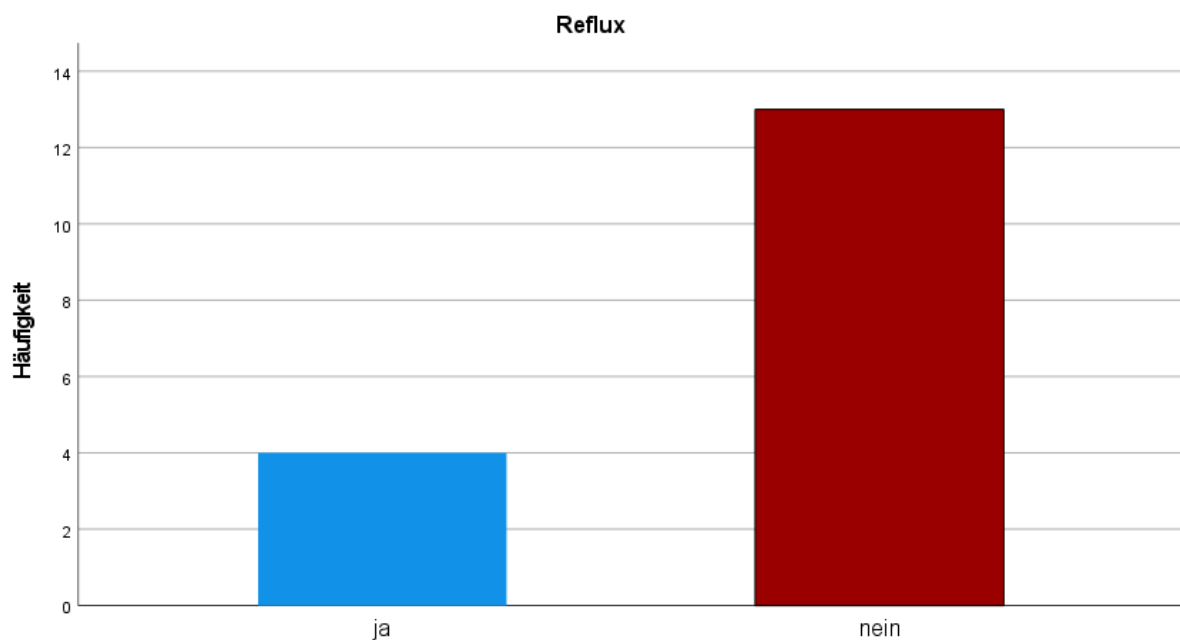


Abbildung 10: Telefoninterview Ö-POEM: Reflux?

Auf Nachfrage gaben 4 von 17 Patienten (23,53%) zum Zeitpunkt des Follow-up an eine klinische Refluxsymptomatik zu haben mit regelmäßiger Einnahme von PPI.

## 4.2 Gastrale POEM

### 4.2.1 Demographische Charakteristika und deskriptive Statistik

Tabelle 5: Demographische und klinische Charakteristika G-POEM

Demographische und klinische Charakteristika der Patienten: G-POEM n=13	
Alter in Jahren (Median: Min – Max)	71 (35-80)
Alter bei Diagnosestellung	66 (31-75)
Geschlecht (m/w)	m=5 (38%), w=8 (62%)
ASA-Score (Median: Min-Max)	3 (2-3)
Genese	
Postoperativ	12 (92,3%)
- Fundoplicatio	8/12 (66,7%)
- Vagotomie	1/12 (8,3%)
- Ösophagusresektion	3/12 (25%)
Diabetes mellitus	1 (7,7%)
Vortherapie	
Keine	2 (15,4%)
Pneumatische Dilatation	1 (7,7%)
Pneumatische Dilatation + Botox-Injektion	10 (76,9%)
Baseline GCSI, Mittelwert $\pm$ SD	
Übelkeit	3,54 $\pm$ 1,33
Würgen	3,69 $\pm$ 1,18
Erbrechen	3,08 $\pm$ 1,75
Völlegefühl	4,00 $\pm$ 1,0
Keine normale Mahlzeit mehr möglich	3,77 $\pm$ 1,17
Außerordentlich gesättigt nach Mahlzeit	3,77 $\pm$ 1,24
Appetitlosigkeit	2,08 $\pm$ 1,38
Blähungsgefühl	3,15 $\pm$ 1,41
Bauch sichtbar vergrößert	3,23 $\pm$ 1,17
Subgruppe Übelkeit	3,44 $\pm$ 0,98
Subgruppe Völlegefühl	3,40 $\pm$ 0,57
Subgruppe Blähungen	3,0 $\pm$ 0,98
Gesamt-GCSI	3,28 $\pm$ 0,42
Periinterventionelle Daten	
Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen: (Median: Min-Max)	4 (4-5)
Eingriffszeit in min: (Median: Min-Max)	75 (47-109)
Technischer Erfolg	13/13 (100%)
Follow-up in Monate, Mittelwert $\pm$ SD	49 $\pm$ 16,86

Die G-POEM Patienten waren im Median 71 Jahre alt, davon waren von 13 Patienten 5 männlich und 8 weiblich. Die Genese der Gastroparese war in 12/13 Fällen postoperativ, pathophysiologisch somit am ehesten durch eine Läsion des N. Vagus bedingt, und in einem Fall diabetischer Genese. Bis auf 2 therapienaive Patienten waren 10 Patienten endoskopisch vortherapiert, 10 davon mit pneumatischer Dilatation und Botoxinjektion, ein Patient mit pneumatischer Dilatation. Der Gesamt-GCSI betrug im Mittel 3,28, die führende Subgruppe war Übelkeit, gefolgt von Völlegefühl und Blähungen. Die G-POEM konnte bei allen Patienten technisch erfolgreich durchgeführt werden.

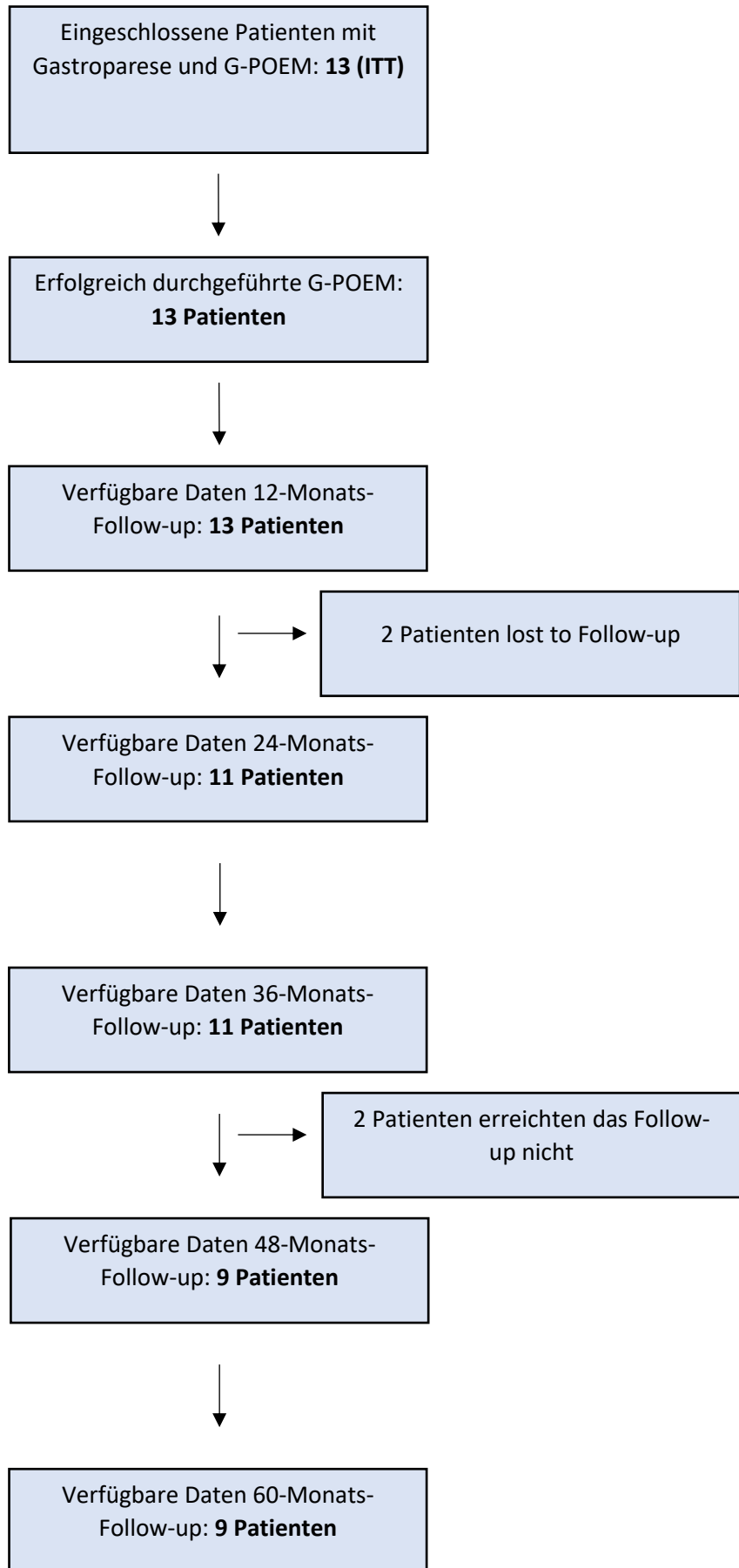


Abbildung 11: Flow-Chart mit verfügbarem Follow-up G-POEM

## 4.2.2 Klinischer Erfolg

Bei allen 13 Patienten konnte die G-POEM erfolgreich durchgeführt werden. Bei allen Patienten konnte postinterventionell ein klinischer Erfolg festgestellt werden. Bis zum Monat 12 konnte bei allen Patienten ein Follow-up erfolgen. Es zeigten sich bis dahin 1 Therapieversagen sowie 4 Rezidive. Zwei Patienten wurden erneut mit einer POEM behandelt, 3 Patienten mittels einer pneumatischen Dilatation sowie Botoxinjektion.

Ein 24 Monate Follow-up konnte bei 11 Patienten erfolgen. 2 Patienten verstarben in hohem Alter an nicht Gastroparese-bedingten Ursachen und fielen somit aus der Nachbeobachtung. Eine 36 Monats-Nachbeobachtung konnte bei 11 Patienten erfolgen. Anschließend erreichten 2 Patienten das Follow-up nicht, das 48-Monate und 60-Monate Follow-up konnte bei 9 Patienten erfolgen.

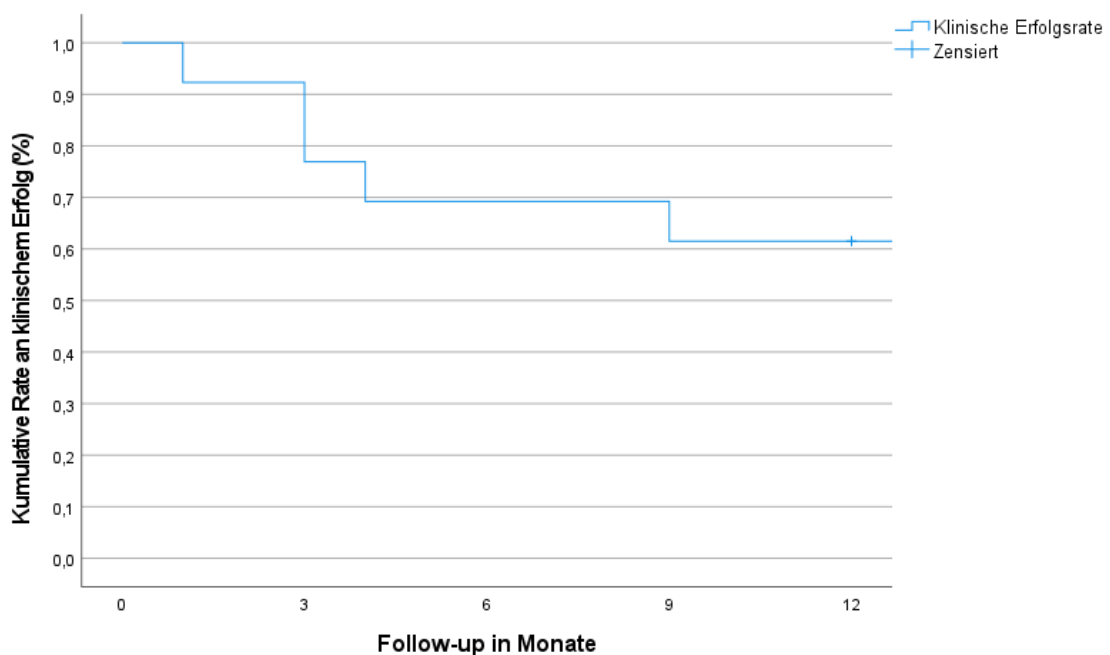


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve mit kumulativer Erfolgsrate der G-POEM bis 12 Monate (n=13)

Von den 13 eingeschlossenen G-POEM Patienten konnte bei allen Patienten bis Monat 12 ein Follow-up erfolgen. Nach 12 Monaten beträgt die kumulative Rate an klinischem Erfolg 61,5%.

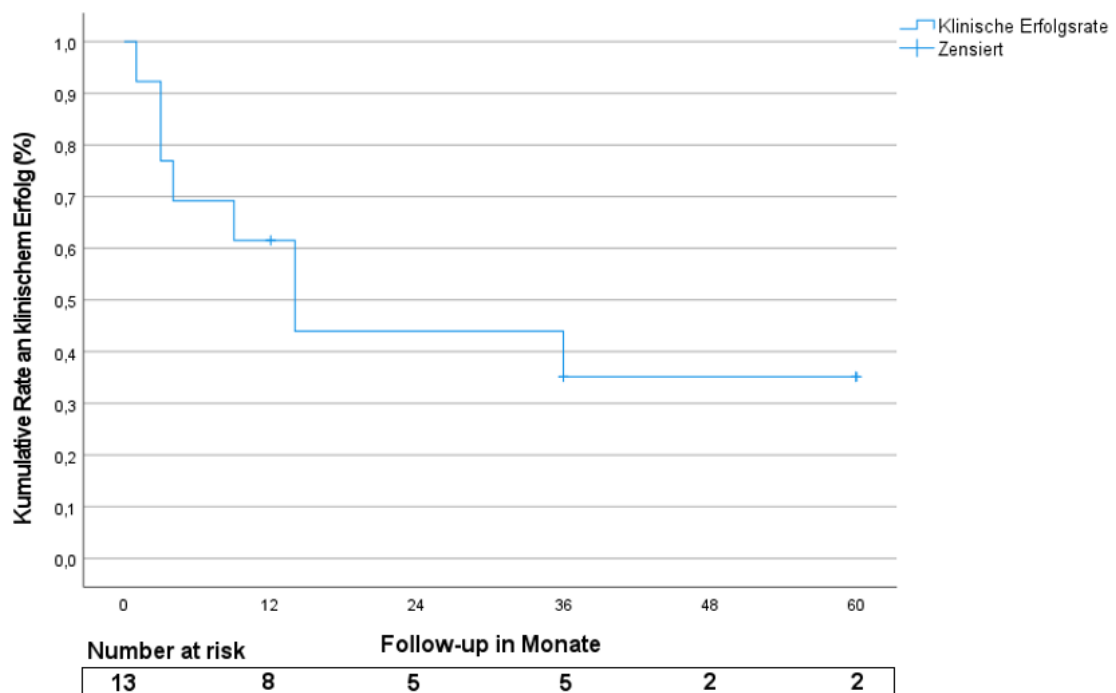


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve mit kumulativer Erfolgsrate der G-POEM bis 60 Monate

In der Kaplan-Meier Überlebensanalyse wird die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit auf 28,49 Monate (95%-Konfidenzintervall [14,5 – 42,48]) geschätzt. Im Median beträgt sie 14 Monate (95%-Konfidenzintervall [5,69 – 22,31]). Das mittlere Follow-up betrug  $49 \pm 16,86$  Monate. Am Ende der Follow-up Zeit nach 60 Monaten beträgt die geschätzte kumulative Rate an klinischem Erfolg 35,2%.

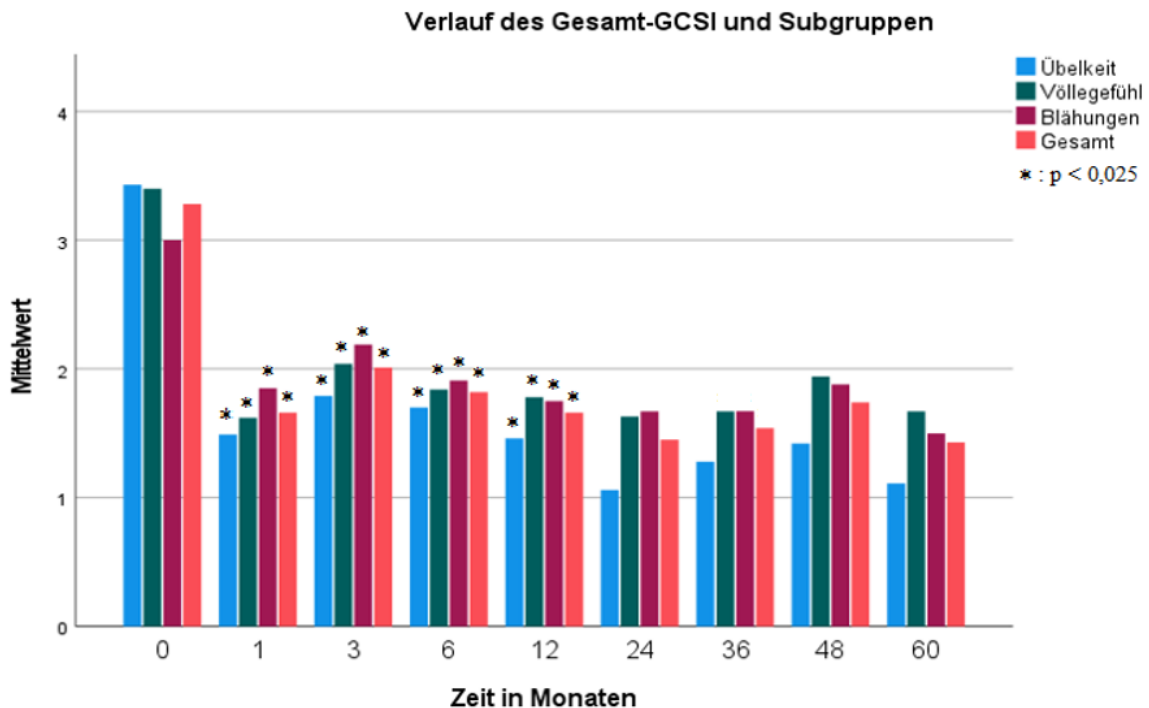


Abbildung 14: Der Gesamt-GCSI sowie Subgruppen im Verlauf

Der Gesamt-GCSI sowie alle Subgruppen konnten statistisch signifikant im Zeitraum 1 bis 12 Monate reduziert werden. Zum Follow-up an Monat 1, 3 und 6 betrug der p-Wert  $< 0,001$  in Gesamt-GCSI sowie allen Subgruppen. Zum Follow-up an Monat 12 zeigten sich folgende p-Werte für die Subgruppen: Übelkeit ( $p=0,016$ ), Völlegefühl ( $p= 0,008$ ), Blähungen ( $p=0,016$ ) und Gesamt-GCSI ( $p=0,008$ ). Zu Monat 24 und 36 konnte bei abnehmender Patientenzahl keine statistische Signifikanz mehr gezeigt werden ( $p=0,031$  für alle Gruppen). Gleiches zeigte sich zu Monat 48 ( $p=0,125$  für alle Gruppen) und zu Monat 60 ( $p=0,25$  für alle Gruppen). Eine klinische Relevanz mit Reduktion des Ausgangs-GCSI um  $>1$  konnte jedoch beobachtet werden.

Die Subgruppe Übelkeit, welche das führende Symptom in unserem Patientenkollektiv vor Intervention bildete, konnte zu jedem Zeitpunkt am deutlichsten verbessert werden.

### 4.2.3 Komplikationen

Bei insgesamt 13 Eingriffen gab es keine schweren Komplikationen. Bei 2 Patienten (15,4%) zeigten sich Minor-Komplikationen. Eine Patientin hatte selbstlimitierenden Schüttelfrost und erhöhte Temperatur <24h, ein Patient beklagte Übelkeit nach einem Pneumoperitoneum. Keine der Minor-Komplikationen führte zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt.

### 4.2.4 Telefonisches Follow-up

Von insgesamt 13 eingeschlossenen Patienten konnten 11 Patienten mittels eines Telefoninterviews befragt werden.

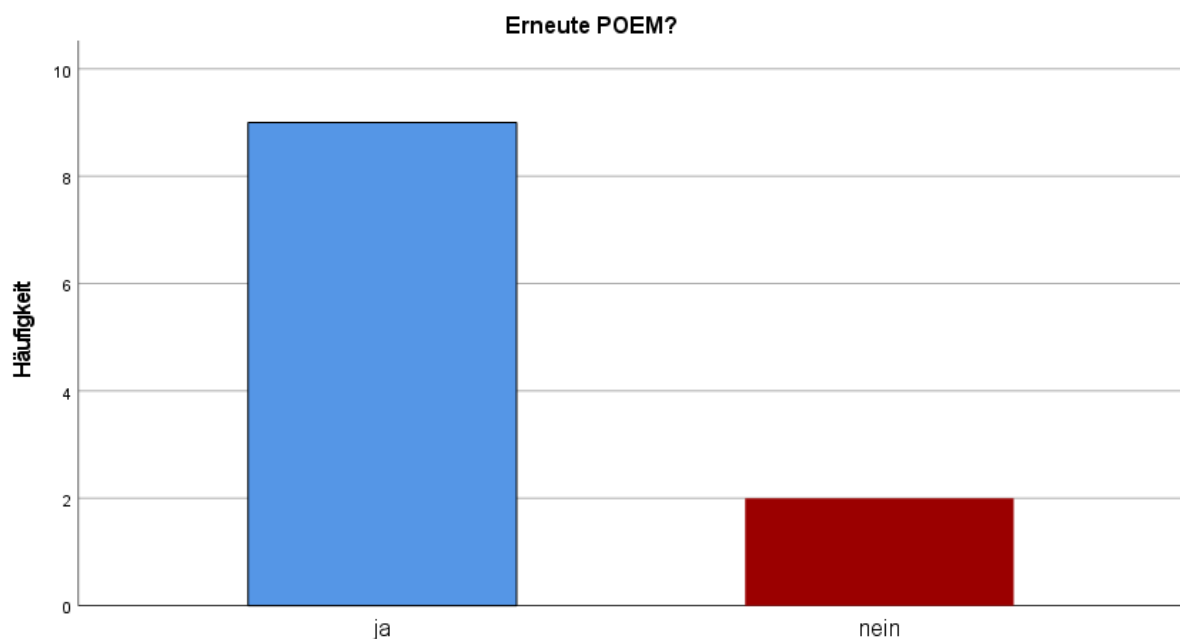


Abbildung 15: Telefoninterview G-POEM: Erneute POEM?

Im telefonischen Follow-up gaben auf die Frage „Würden Sie bei erneuten Beschwerden sich einer erneuten POEM unterziehen?“ 9 von 11 ja an, 2 Patienten nein.

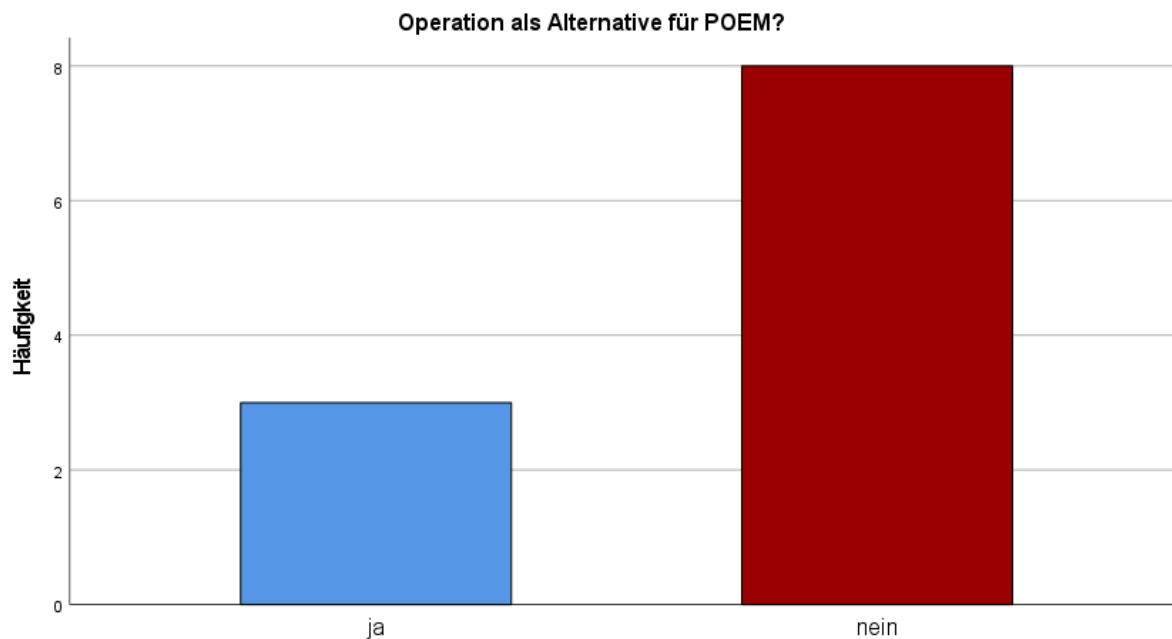


Abbildung 16: Telefoninterview G-POEM: Operation als Alternative für POEM?

Auf die Frage „Wäre eine chirurgische Pyloroplastik eine Alternative für die POEM für Sie gewesen?“ antworteten 3 von 11 Patienten ja, 8 von 11 Patienten hätten eine operative Therapie abgelehnt.

### 4.3 Re-POEM

Die Effektivität sowie technische Durchführbarkeit einer Re-POEM wurden bisher wenig beschrieben. Tyberg et al konnten in einer Studie mit 46 Patienten mit Re-POEM eine technische Durchführbarkeit von 100% sowie Effektivität von 85% beobachten.<sup>113</sup> Es fehlen hierbei jedoch noch randomisiert kontrollierte Studien, insbesondere im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. In unserer Studie wurden insgesamt 4 Re-POEMs durchgeführt, welche nachfolgend genauer beschrieben werden.

#### 4.3.1 Ö-POEM

Patient 1 (geb. 1970): Genese: Achalasie Typ II ohne endoskopische Vortherapie. Erste POEM erfolgte im Januar 2018 1 Jahr nach Diagnosestellung der Achalasie mit sehr gutem Therapieerfolg (Reduktion des Eckardt-Score von 8 auf 1), anschließend nach 4 Wochen erneute Beschwerden mit einem Eckardt-Score von 7. Die Re-POEM erfolgte im März 2018, seitdem anhaltend beschwerdefrei bis 60 Monate nach Re-POEM mit einem Eckardt-Score von 0.

Wenn man alle durchgeführten Ö-POEMs inklusive Re-POEM (n=18) betrachtet, ergibt sich eine Erfolgsrate von 88,9% nach 12 Monaten und eine geschätzte kumulative 5-Jahres Erfolgsrate von 79%.

#### **4.3.2 G-POEM**

Patient 1 (geb. 1966): Genese: Postoperativ. Endoskopisch vortherapiert mit Botox/Ballondilatation. Die erste POEM erfolgte 3 Jahre nach Diagnosestellung der Gastroparese im September 2017 mit Rezidiv nach 3 Monaten. Die Re-POEM erfolgte im März 2018, seitdem anhaltend beschwerdearm mit einem Gesamt-GCSI von 0,9 bis 48 Monate nach Re-POEM.

Patient 2 (geb. 1978): Genese: Diabetes. Endoskopisch vortherapiert mit Botox/Ballondilatation sowie Zustand nach Magenschrittmacherimplantation. Erste POEM erfolgte 15 Jahre nach Diagnosestellung der Gastroparese im Mai 2019 mit Therapieansprechen, jedoch konnte nur eine Reduktion des Gesamt-GCSI von 4 auf 3 erreicht werden. Das erste Rezidiv trat nach 3 Monaten auf. Die Re-POEM erfolgte im Juni 2020 mit erneutem Rezidiv nach 6 Monaten, anschließend waren regelmäßige Botox- und Ballondilatationen notwendig.

Patient 3 (geb. 1949): Genese: Postoperativ. Endoskopisch vortherapiert mit Botox/Ballondilatation. Erste POEM erfolgte 26 Monate nach Diagnosestellung Gastroparese im Juni 2020 mit initial gutem Therapieansprechen, jedoch mit Rezidiv nach 3 Monaten. Die Re-POEM erfolgte im März 2022 mit erneutem Rezidiv nach 3 Monaten.

Die klinische Erfolgsrate von allen durchgeführten G-POEMs inklusive Re-POEMs (n=16) beträgt nach 12 Monaten 56,3%, nach 5 Jahren ergibt sich eine geschätzte kumulative Erfolgsrate von 35,2%.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Übersicht der Hauptergebnisse**

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Effektivität und Sicherheit der peroralen endoskopischen Myotomie an Ösophagus (Ö-POEM) und Magen (G-POEM). Es erfolgte eine retrospektive Analyse mit prospektiver Datenerhebung bei 32 Patienten, bei denen im Zeitraum von 2017 bis 2024 eine POEM durchgeführt wurde. Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit könnte durch den retrospektiven Analyseansatz beeinträchtigt sein, im Vergleich z.B. zu den Ergebnissen einer komplett prospektiv angelegten Untersuchung.

#### **5.1.1 Ö-POEM**

Wir konnten zeigen, dass der Eckardt-Score zur Evaluation der Symptomatik nach Ö-POEM bei allen Patienten signifikant gesenkt wurde. Somit erwies sich die POEM im Ösophagus als hoch effektives Verfahren. Die technische Erfolgsrate betrug 89,4%. Bis zum 12-Monate Follow-up zeigte sich in der Intention-to-treat Gruppe eine klinische Erfolgsrate von 78,9%. In der mod. Intention-to-treat Gruppe (Patienten mit tatsächlich durchgeführten Ö-POEMs) zeigten nach 12 Monaten 88,2% einen klinischen Erfolg.

Bei einer mittleren Follow-up Dauer von  $33 \pm 22,4$  Monaten in der mod. Intention-to-treat Gruppe beträgt die geschätzte kumulative klinische Erfolgsrate nach 60 Monaten 77,2%. Es liegen in der Literatur kaum Daten zum Langzeiterfolg der POEM vor, somit sind die aktuellen Ergebnisse von großem Interesse. Dennoch ist die Patientenzahl noch zu begrenzt, um eine definitive Aussage treffen zu können.

Es traten keine schweren Komplikationen auf. Bei 2 Patienten (10,5%) traten Minor-Komplikationen auf ohne Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Somit konnte anhand der vorliegenden Serie gezeigt werden, dass das Risiko erheblicher Komplikationen in erfahrenen Händen sehr gering zu sein scheint, wenn auch die Gesamtzahl der hier untersuchten Patienten begrenzt war. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Achalasie als Erkrankung in der Bevölkerung relativ selten ist und die Patienten zur Behandlung nicht nur an spezialisierten Zentren zusammengezogen werden, sondern vielmehr vielerorts stationär und ambulant behandelt werden. Durch eine weitere Zentralisierung der Patientenströme ließen sich höhere Patientenzahlen erreichen.

### **5.1.2 G-POEM**

Wir konnten zeigen, dass der GCSI bei allen Patienten nach G-POEM signifikant gesenkt wurde. Die technische Erfolgsrate betrug 100%. Dies bestätigt die hohe Effektivität der G-POEM. Bis zum 12-Monate-Follow-Up betrug die kumulative Rate an klinischem Erfolg 61,5%. In der G-POEM Gruppe betrug die geschätzte kumulative klinische Erfolgsrate nach 60 Monaten 35,2% bei einem mittleren Follow-Up von  $49 \pm 16,86$  Monaten.

Es traten keine schweren Komplikationen auf. Bei zwei Patienten (15,4%) traten Minor-Komplikationen auf, auch hier führte dies nicht zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt. Diese niedrige Komplikationsrate bestätigt die Attraktivität der POEM als Verfahren, dass für einen invasiven Eingriff an Ösophagus oder Magen über die natürliche Körperöffnung des Mundes erfolgt, und keine offene oder laparoskopische Eröffnung des Bauchraumes erfordert. In 2 Metaanalysen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Komplikationsraten der G-POEM und operativer Pyloroplastik beobachtet werden<sup>114</sup> (G-POEM 11,4% und operative Pyloroplastik 11%)<sup>109</sup>. Landreneau et al konnten jedoch in ihrer Studie über 60 Patienten mehr Komplikationen bei der operativen Pyloroplastik beobachten (16,7% vs 3,3%), jedoch ohne statistische Signifikanz.<sup>111</sup>

## **5.2 Diskussion der Methodik**

Es wurden im Patientenkollektiv alle Patienten für den Einschluss in die Studie evaluiert, welche im Zeitraum zwischen Januar 2017 und Juli 2024 an den Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden sowie nachfolgend am Klinikum Frankfurt Höchst mit einer POEM behandelt wurden. Alle Interventionen wurden durch einen Untersucher durchgeführt. Dies könnte möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse, einschließlich einer Lernkurve für die neue Methodik, geführt haben.

### **5.2.1 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand von vorhandenen Daten in der Patientenakte. Die klinischen Scores waren bei allen Patienten prä- und postinterventionell vorhanden, es zeigten sich hierbei jedoch einige Lücken, so dass die Analyse möglicherweise etwas eingeschränkt war. Mittels Telefoninterviews erfolgten strukturierte Follow-ups mit Erhebung des aktuellen klinischen Scores sowie Erfragung von fehlenden Informationen in der Patientenakte, z.B. der genaue Beginn der Symptomatik. Die Telefoninterviews wurden in Form eines ärztlichen Gesprächs durchgeführt statt einem anonymen Fragebogen, da

hierdurch Rückfragen der Patienten sowie eine genauere Erfragung der aktuellen Symptomatik erfolgen konnten.

## **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.3.1 Ö-POEM**

Die technische Erfolgsrate in unserer Studie betrug 89,4%. Bei zwei Patienten konnte keine POEM durchgeführt werden. Patientin 1 (70J) ist zum Zeitpunkt der Intervention bereits seit 18 Jahren symptomatisch bei Achalasie Typ I mit multiplen Vorinterventionen mit Ballondilatationen und Botoxinjektionen. Trotz beginnendem Endstadium der Achalasie mit bereits gewundenem Ösophagus wurde eine Ö-POEM versucht, bei ausgedehnter Fibrose konnte jedoch keine submukosale Tunnelung erfolgen. Patient 2 (80J) ist zum Zeitpunkt seit 5 Jahren symptomatisch mit Achalasie Typ II, hier konnte bei Anhaften der Mukosa an der Muskularis keine effektive Myotomie erfolgen.

In unserer Intention-to-treat Population zeigte sich 12 Monate nach POEM eine klinische Erfolgsrate von 78,9%. Da die Intention der Studie die Untersuchung der Effektivität der Ö-POEM ist, wird nachfolgend die modifizierte Intention-to-treat Population mit durchgeführter Ö-POEM diskutiert.

In der modifizierten Intention-to-treat Population konnte der Eckardt-Score bei allen Patienten durch die Ö-POEM signifikant reduziert werden. Die klinische Erfolgsrate betrug nach 12 Monaten 88,2%. Aktuell gibt es nur wenige randomisierte kontrollierte Studien bezüglich der Effektivität der Ö-POEM. Eine Studie von Werner et al untersuchte 221 Patienten, welche mit Ö-POEM und LHM behandelt wurden. 12 Monate nach Ö-POEM konnte eine klinische Ansprechrate von 84,8% beobachtet werden, nach 24 Monaten 83%.<sup>35</sup> In einer weiteren randomisiert kontrollierten Studie von Ponds et al konnte bei 133 therapie-naiven Patienten, wovon 64 Patienten mit Ö-POEM behandelt wurden, eine Erfolgsrate von 95% nach 12 Monaten und 92% nach 24 Monaten beobachtet werden.<sup>115</sup> Ichkhanian et al konnten bei 111 Patienten mit Ö-POEM im 1-Jahres Follow-up eine klinische Ansprechrate von 89%, nach 2 Jahren von 82% beobachten.<sup>116</sup> Die Daten zur 1-Jahres Effektivität werden somit in den genannten Studien zwischen 84,8-95% angegeben.

Es gibt aktuell auch wenige Studien zur Langzeiteffektivität der Ö-POEM. In unserer Studie konnten wir nach 5 Jahren eine geschätzte kumulative Erfolgsrate von 77,2% beobachten. Von 5 Patienten, bei denen Daten über 48 Monate vorliegen, haben 4 Patienten einen anhaltenden klinischen Erfolg angegeben. Bei einem Patienten wurde nach initialem

Therapieversagen nach einem Monat eine Re-POEM durchgeführt mit seither anhaltendem klinischem Erfolg.

In einer Metaanalyse von Zhang et al konnte eine pooled clinical success Rate 5 Jahre nach Ö-POEM von 82,2% beobachtet werden mit 5 Studien und 229 Patienten.<sup>117</sup> Aktuell gibt es jedoch noch keine Langzeitdaten von randomisierten prospektiven Studien mit großen Patientengruppen, von denen wir wissen. Die Ergebnisse der vorhandenen Studien mit Daten zur Langzeiteffektivität reichen von 80 – 87,1%.<sup>118–122</sup> In einer prospektiven randomisierten Studie von Kuipers et al konnte bei 133 eingeschlossenen Achalasie-Patienten, davon 67 mit POEM behandelt, eine 5-Jahres-Effektivität von 81% beobachtet werden.<sup>48</sup>

Unsere Ergebnisse der 1-Jahres Effektivität von 88,2% sind mit den Ergebnissen der anderen Studien von 84,8-95% vergleichbar. Die klinische Ansprechrage nach 5 Jahren scheint mit 77,2% diskret geringer als die vergleichbaren Studien mit 80-87,1% Ansprechrage zu sein. Hierfür könnten mehrere Faktoren ursächlich sein.

Unser Patientenkollektel in der Studie ist mit einem Median von 55 (18-82) bzw. Mittelwert von 53,8 Jahren ( $\pm$  18,6) älter als das der vergleichbaren Studien. Der Einfluss des Alters auf das Outcome der Ö-POEM ist umstritten. In einer Metaanalyse über 11 Studien und 2201 Patienten mit Ö-POEM beobachteten Vespa et al ein etwas besseres Therapieansprechen in jüngeren Patienten <50 Jahren (89,9%) im Vergleich zu Patienten >50 Jahren (82,8%).<sup>123</sup> Kuipers et al hingegen beobachteten bei einer randomisiert kontrollierten Studie mit 66 Patienten eine deutlich höhere Rate an Rezidiven bei jüngeren Patienten <40 Jahren.<sup>48</sup> Insgesamt scheint jedoch die Ö-POEM bei Erwachsenen jedes Lebensalters eine effektive Therapie zu sein.

Die Mehrzahl unserer Patienten sind endoskopisch vortherapiert (52,6%). Es gibt nur wenige Studien, die die Ö-POEM bei vortherapierten und therapie-naiven Patienten vergleichen. Nabi et al konnten in einer retrospektiven Studie aus 2018 mit 502 Patienten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen beobachten.<sup>124</sup> Jedoch gab es nur wenige Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 2 Jahren und keine von mehr als 3 Jahren. Olivier et al beobachteten in einer retrospektiven Studie aus 2023 mit 105 Patienten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Therapieansprechen zwischen vortherapierten und therapie-naiven Patienten. Auch hier ist jedoch die Nachbeobachtungszeit mit bis zu 12 Monaten kurz.<sup>125</sup> Aktuell gibt es keine Evidenz, dass eine endoskopische Vortherapie die Effektivität der POEM negativ beeinflusst.

Es ist zudem ein Lernkurveneffekt möglich, da die ersten Ö-POEM in unserer Studie bereits 2017 erfolgten und die POEM als Intervention noch nicht lange in Deutschland durchgeführt wurde.

In unserer Studie erhielt ein Patient trotz Eckardt-Score von <4 eine endoskopische Reintervention (pneumatische Dilatation) bei Angabe von Beschwerden und wurde als Therapierezidiv gewertet. Endoskopisch zeigte sich hier nach Einschätzung des Endoskopikers ein Interventionsziel zur Verbesserung der Beschwerden. Dies hat die Langzeitergebnisse unserer Studie negativ beeinflusst.

Unsere Ergebnisse sind mittels einer Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier deskriptiv berechnet und dargestellt. In unserer Studie sind 7 Patienten mit Ö-POEM eingeschlossen mit nur einer Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten, hiervon zeigten jedoch alle einen anhaltenden klinischen Erfolg. Bei abnehmenden Patienten mit verfügbarem Follow-up besteht bei unseren Langzeitergebnissen eine eingeschränkte Aussagekraft.

Aktuell gibt es noch keine einheitlichen Empfehlungen zur optimalen technischen Durchführung der Ö-POEM. Sowohl ein anteriorer Ansatz als auch ein posteriorer Ansatz haben sich in Studien als effektiv erwiesen. Mohan et al konnten in einer Meta-Analyse von 2020 über 1247 Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Sicherheit oder Effektivität zwischen einem posterioren oder anterioren Ansatz beobachten.<sup>109</sup> Auch sind Länge und Tiefe der Myotomie individuell nach Ätiologie und Ermessen des Endoskopikers festzulegen. Dies kann jedoch auch von Vorteil sein.

Die Effektivität der Ö-POEM konnte bei allen Achalasie-Subtypen sowie auch bei spastischen Ösophagusmotilitätsstörungen wie den distalen Ösophagusspasmus oder des hyperkontraktilen Ösophagus beobachtet werden.<sup>126,127</sup> Insbesondere bei der Achalasie Typ III wird die Ö-POEM zunehmend als Therapie der Wahl empfohlen, da hier die Flexibilität der Myotomie von Vorteil ist. Diese kann im Gegensatz zur LHM besser nach proximal des Ösophagus weitergeführt werden, um den spastischen Ösophagusabschnitt zu therapieren.

<sup>128</sup>

In unserer Studie gab es keine schweren Komplikationen. Bei 2 Patienten gab es Minor-Komplikationen in Form eines Pneumoperitoneums und Pleuraergusses. Die Komplikationsrate der Ö-POEM ist gering. In einer Meta-Analyse über 1195 Patienten wurde eine Komplikationsrate von 6.9% beobachtet, jedoch ist die Unterscheidung zwischen Major- und Minor-Komplikationen zwischen Studien nicht einheitlich festgelegt.<sup>129</sup> Komplikationen die lebensbedrohlich sind oder den Krankenhausaufenthalt verlängern, sind jedoch äußerst selten.<sup>123</sup>

Eine bekannte langfristige Problematik der Ö-POEM ist das vermehrte Auftreten einer Refluxerkrankung. In einer Metaanalyse von Zhang et al von 21 Studien und 2698 Patienten konnte eine symptomatische Refluxerkrankung in 23,9% beobachtet werden. Bei 16,7% konnte eine Refluxösophagitis festgestellt werden. Werner et al konnten in ihrer Studie eine

höhere Rate an endoskopischen Zeichen einer Refluxösophagitis beobachten, dort betrug dies 37,5%. In unserer Studie gaben 23,53% der Patienten an, unter Refluxbeschwerden zu leiden, was mit den beobachteten Zahlen vergleichbar ist. Es konnte aufgrund der retrospektiven Natur unserer Studie keine zusätzliche Diagnostik erfolgen wie z.B. eine pH-Metrie Impedanz Messung, um objektive Parameter für Zeichen einer Refluxerkrankung zu erheben. Eine lebenslange Betreuung und Beobachtung nach Ö-POEM zur frühzeitigen Erfassung einer Refluxerkrankung wird notwendig sein, um langfristige Komplikationen wie Barrett-Ösophagus oder Ösophaguskarzinome zu verhindern. Dies wird die Erhebung von sowohl objektiven als auch subjektiven Daten erfordern. Inwieweit dies in der klinischen Praxis umsetzbar ist, wird sich jedoch noch zeigen.

Inoue et al stellten 2019 einen neuen Ansatz vor: Die Ö-POEM kombiniert mit einer endoskopischen Fundoplicatio in 21 Patienten.<sup>61</sup> Diese Technik wurde angelehnt an die laparoskopische Heller-Myotomie, welche in der Regel mit einer Fundoplicatio nach Dor kombiniert wird.<sup>46</sup> Die endoskopische Fundoplicatio war bei allen Patienten technisch durchführbar mit vielversprechenden Kurzzeitergebnissen. Es fehlen jedoch noch Studien mit größeren Patientengruppen sowie längerer Beobachtungsdauer.

In unseren Telefoninterviews gaben 15 von 17 Patienten an, dass sie auch eine erneute POEM durchführen lassen würden. Dem gegenüber gaben nur 9 von 17 Patienten an, sich auch einer operativen LHM unterziehen zu lassen. Unsere Patienten scheinen einerseits der POEM gegenüber positiv eingestellt zu sein, andererseits scheint die POEM als weniger invasive interventionelle Therapie eine attraktivere Therapieoption zu sein als eine operative Therapie.

### **5.3.2 G-POEM**

Wir konnten in der Studie eine Erfolgsrate von 61,5% zu Monat 12 nach G-POEM beobachten mit einer technischen Erfolgsrate von 100%. Bei allen Patienten konnte bis zu diesem Zeitpunkt ein Follow-up erfolgen. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit einer Meta-Analyse von Kamal et al aus dem Jahr 2022 mit 10 inkludierten Studien und 482 Patienten, welche eine „pooled success rate“ von 61% 1 Jahr nach POEM beobachteten.<sup>105</sup> In einer weiteren Meta-Analyse beobachteten Mandarino et al aus dem Jahr 2025 mit 13 Studien und 952 Patienten eine klinische Erfolgsrate von 72% nach 1 Jahr. Mit einer strengeren Definition des klinischen Erfolgs wurde eine „pooled success rate“ von 67% beobachtet. In den wenigen prospektiven Studien konnten Erfolgsraten 1 Jahr nach POEM von 48%<sup>106</sup>, 56%<sup>75</sup>, 60%<sup>92</sup>, 69%<sup>107</sup> beobachtet werden. Unsere Ergebnisse bestätigen damit die Ergebnisse aus der vorhandenen Literatur mit einer nennenswerten Erfolgsrate der G-POEM nach 12 Monaten.

Im Langzeit Follow-up bis 5 Jahre nach POEM beträgt die geschätzte kumulative Rate an klinischem Erfolg in unserer Studie 35,2%. Es wurden 9 Patienten bis zu diesem Zeitpunkt nachverfolgt. Es gibt aktuell nur wenige Studien mit einer langen Nachbeobachtungszeit. In einer Studie von Wills et al wurden 30 von initial 100 Patienten mit G-POEM >6 Jahre nachverfolgt mit einer klinischen Erfolgsrate von 33,3%.<sup>130</sup> Hernández Mondragón et al beobachteten in einer retrospektiven Studie mit 374 Patienten, wovon 102 Patienten bis 48 Monate nachverfolgt wurden, eine klinische Erfolgsrate von 77,5%.<sup>101</sup> Tan et al beschreiben in einer retrospektiven Studie mit 112 Patienten, wovon 47 Patienten 5 Jahre nach G-POEM nachverfolgt wurden, eine klinische Ansprechrate von 87,2%.<sup>129</sup> Diese Daten sind im Vergleich zur restlichen Studienlage deutlich überlegen, was möglicherweise dem Studiendesign zugeschrieben werden kann, da keine standardisierten prä- und postoperativen Prozeduren festgelegt wurden. Die statistisch signifikante Reduktion des GCSI wurde hierbei als klinisches Ansprechen gewertet.

In der Meta-Review von Mandarino et al konnte eine „pooled success rate“ 36 Monate nach G-POEM von 58% beobachtet werden, jedoch wurde dieses Ergebnis mithilfe von nur 3 Studien berechnet, alle ohne prospektives Studiendesign oder größeren Patientenkohorten.

<sup>131</sup>

Unsere Ergebnisse der Langzeiteffektivität der G-POEM sind im Vergleich zu den Vorstudien im unteren Ergebnisbereich anzusiedeln. Dies könnte mehreren Faktoren zugeschrieben werden.

Ein Patient in unserer Studie wurde bei endoskopischer Reintervention mit Botulinumtoxin und Ballondilatation des Pylorus als Rezidiv gezählt, obwohl er noch keinen Anstieg um 1 Punkt im GCSI angegeben hatte. Da der Patient jedoch Beschwerden angab und der Endoskopiker eine Therapiemöglichkeit sah, erfolgte im Sinne des Patientenwohls dennoch eine Reintervention. Dies beeinflusste das Langzeitergebnis in unserer Studie negativ.

Es ist unklar, welche Subgruppe der Gastroparese am besten auf die G-POEM anspricht. Einige Studien konnten das beste klinische Ansprechen in der Subgruppe der diabetischen Gastroparese beobachten<sup>101</sup>, in anderen Studien wiederum konnte dies nicht bestätigt werden.<sup>75</sup> Die Genese der Gastroparese in unserer Studienpopulation ist überwiegend postoperativ (92,3%), was im Vergleich zu anderen Studien zu einer homogeneren Patientengruppe führt und möglicherweise zu einem schlechteren Langzeit-Outcome beigetragen hat.

Zudem ist unsere Patientengruppe der G-POEM zum Zeitpunkt der POEM mit einem medianen Alter von 71 Jahren älter als vergleichbare Studien. Im Median bestand die Symptomatik seit bereits 5 Jahren. Eine länger bestehende Symptomatik wurde in einzelnen Studien mit einem schlechteren Outcome assoziiert.<sup>132</sup>

Die variablen Ergebnisse in Studien bezüglich der Effektivität, insbesondere der Langzeit-Ergebnisse könnten mehreren Faktoren zugeschrieben werden.

Die Definition des klinischen Erfolgs wurde in Studien unterschiedlich gehandhabt. Während manche Studien noch eine Reduktion des durchschnittlichen GCSI um 1 Punkt als Erfolg definieren, wird in jüngeren Studien immer mehr die Reduktion des durchschnittlichen GCSI um 1 Punkt plus 25% Reduktion in 2 GCSI-Subgruppen als Erfolg definiert. In unserer Studie wählten wir die strengere Definition, jedoch führen beide Definitionen in unserer Studie zum gleichen Ergebnis.

Zudem gibt es aktuell kaum Daten über die korrekte Identifikation von Patienten, welche langfristig von einer G-POEM profitieren. Da die Gastroparese ein komplexes, multifaktorielles Krankheitsbild darstellt, führt dies zu einer heterogenen Patientengruppe mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen, -ätiologie und Komorbiditäten. Auch ist die Gastroparese pathophysiologisch noch nicht ausreichend erforscht. Der Untergang von ICC und die Fibrosierung von Muskeln und Nerven, insbesondere im Bereich des Pylorus, spielen eine wichtige Rolle.<sup>133</sup> Es wird diskutiert, ob eine progrediente Inflammation und Fibrosierung für Rezidive nach G-POEM ursächlich ist.<sup>69,132</sup> Eine Fibrosierung und Vernarbung könnte im Bereich der Myotomie zur erneuten Dysfunktion führen. Eine histopathologische Begutachtung des Pylorus ist aktuell nicht generell empfohlen und auch nicht Teil der klinischen Praxis. In einzelnen Studien wurde jedoch eine Korrelation zwischen Grad der Fibrose in der histopathologischen Begutachtung aus Pylorusgewebe und Ansprechen auf G-POEM beobachtet.<sup>133</sup> Dies könnte in der Zukunft ein Ansatz für die bessere Identifikation von G-POEM Respondern sein.

Die Nutzung des EndoFLIP (Endoluminal functional luminal imaging probe) zur Evaluation von Gastroparese-Patienten wird aktuell in Studien untersucht. Mithilfe des EndoFLIP können mittels Impedanz-Planimetrie Druck und Dimensionen gemessen werden, um die Dehnbarkeit eines Sphinkters zu bestimmen. Erste Studien zeigen hierbei vielversprechende Ergebnisse. Jacques et al haben in einer prospektiven Studie 20 G-POEM Patienten mittels EndoFLIP evaluiert. Sie konnten eine Schwelle des gemessenen Dehnbarkeitsindex identifizieren, welche mit Ansprechen auf G-POEM einhergeht. Es konnten hiermit jedoch keine Patienten selektiert werden, welche nicht auf G-POEM ansprachen.<sup>134</sup> Außerhalb von Studien wird das EndoFLIP aktuell jedoch noch nicht verwendet. Weitere Studien werden benötigt, um den klinischen Nutzen zu untersuchen.

In unserer Studienpopulation, welche überwiegend aus älteren Patienten mit postoperativer Gastroparese bestand, konnte in den Telefoninterviews eine hohe Zufriedenheit mit der POEM beobachtet werden. 9 von 11 Patienten (81,8%) gaben an, dass Sie sich bei erneuten Beschwerden einer erneuten POEM unterziehen würden. Trotz limitierter Langzeit-Effektivität

scheint die POEM einen hohen Stellenwert zu haben. Dies könnte unter anderem durch mangelnde Alternativen erklärt werden, da eine chirurgische Therapieoption 8 von 11 Patienten (72,7%) ablehnen würden. Dies ist in unserer Patientenpopulation bei höherem Alter sowie überwiegend postoperativer Genese der Gastroparese durchaus nachvollziehbar.

Das Hauptziel der G-POEM ist die Funktion des Pylorus, und damit die Peristaltik des Magens und die Magenentleerung, zu verbessern. Dies scheint jedoch nur einen Teil des komplexen Pathomechanismus anzugehen.

In unserer Studie sind keine schweren Komplikationen beobachtet worden. Die bei 2 Patienten (15,4%) beobachteten Minor-Komplikationen bei der G-POEM führten zu keinem verlängerten Krankenhausaufenthalt. Es wird in Studien eine Komplikationsrate von 6-18% beschrieben.<sup>105,135,136</sup> Überwiegend handelt es sich jedoch um Minor-Komplikationen ohne Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Canakis et al beobachteten in einer Meta-Review mit 5 Studien und 560 Patienten als häufigste Komplikation Blutungen (4,1%) und Mukosaverletzung und Ulcera (3,4%). Eine Perforation wurde in 0,7% der Patienten beobachtet.<sup>135</sup>

Die G-POEM erweist sich somit als effektive und sichere Intervention, insbesondere unter Berücksichtigung der wenigen Alternativoptionen. Die Daten zur Langzeiteffektivität sind zwar limitiert, es gibt jedoch Patienten mit anhaltendem klinischem Erfolg. Es werden jedoch größere Studien benötigt, um eine bessere Patientenselektion sowie prädiktive Faktoren für den Erfolg der G-POEM zu identifizieren. Hierfür sind sowohl randomisierte Studien mit größeren Patientenpopulationen und langer Nachbeobachtungszeit als auch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Gastroparese notwendig.

### **5.3.3 Re-POEM**

Eine Re-POEM war in unserer Studie technisch gut durchführbar. Sowohl bei der gastralen als auch in der ösophagealen Re-POEM gibt es in unserer Studie Patienten mit anhaltendem klinischen Erfolg über mehr als 48 Monate, was vielversprechend für die Effektivität einer Re-POEM erscheint.

Der Erfolg könnte einerseits durch eine insuffiziente Myotomie der ersten POEM erklärbar sein. Andererseits könnten Fibrosierungen nach der ersten POEM aufgetreten sein, so dass eine neuerliche Therapie angezeigt war. Chronische Inflammation und Fibrosierung der muskulären Strukturen werden als Ursache eines Rezidivs diskutiert.<sup>69,132</sup> Es werden jedoch noch größere Studien benötigt, um dies zu untersuchen.

Wenn man den Gesamterfolg der durchgeführten Ö-POEMs inklusive Re-POEM (n=18) betrachtet, ergibt sich eine Erfolgsrate von 88,9% nach 12 Monaten und eine 5-Jahres Erfolgsrate von 79%.

Die klinische Erfolgsrate von allen G-POEMs inklusive Re-POEMs (n=16) beträgt nach 12 Monaten 56,3%, nach 5 Jahren ergibt sich eine Erfolgsrate von 35,2%.

#### **5.4 Limitationen der Studie**

Unsere Studie hat mehrere wichtige Limitationen. Als Single-Center retrospektive Analyse mit einer geringen Fallzahl von 32 eingeschlossenen Patienten ist die Aussagekraft limitiert. Angesichts der geringen Fallzahl erfolgte die Auswertung mittels einer deskriptiven Statistik.

Es konnte zwar bis zu 12 Monaten postinterventionell bei allen Patienten ein Follow-up erfolgen, jedoch lagen zum Zeitpunkt der Studie nicht zu allen Patienten Langzeitdaten vor. Die Aussagekraft der Effektivität beruht auf den klinischen Scores als subjektive Parameter. Es wurden in unserer Studie keine zusätzlichen Untersuchungen mit messbaren Parametern durchgeführt wie z.B. eine Magenszintigraphie oder HRM.

Eine prospektive Studie mit randomisierter Kontrollgruppe, größeren Patientenserien sowie längerem Nachbeobachtungszeitraum wäre wünschenswert, jedoch ist die POEM eine Intervention, die in Deutschland aktuell nur in wenigen Zentren durchgeführt wird. Zudem wird bei zunehmender Ambulantisierung die Nachverfolgung in Zentren ohne Hochschulambulanz schwieriger.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Ösophagusmotilitätsstörungen sowie Magenentleerungsstörungen sind Krankheitsbilder mit erheblichen Einschränkungen für die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Es gibt aktuell noch keinen kurativen Therapieansatz. Die perorale endoskopische Myotomie hat sich in den letzten Jahren zunehmend als vielversprechende interventionelle Therapieoption etabliert.

Ziel dieser Arbeit ist die Effektivität und Sicherheit der peroralen endoskopischen Myotomie an Ösophagus (Ö-POEM) und Magen (G-POEM) zu untersuchen. Es erfolgte eine retrospektive Analyse mit prospektiver Datenerhebung von 32 Patienten, bei denen im Zeitraum von Januar 2017 bis Juli 2024 im Klinikum Frankfurt Höchst sowie Horst-Schmidt Klinikum Wiesbaden eine POEM durchgeführt wurde.

In unserer Studie konnten der Eckardt-Score sowie der GCSI bei allen Patienten durch die POEM signifikant gesenkt werden. Bei der Ö-POEM konnten wir eine klinische Erfolgsrate in der mod. ITT-Gruppe von 88,2% nach 12 Monaten sowie eine geschätzte kumulative Erfolgsrate von 77,2% nach 60 Monaten beobachten. Bei der G-POEM betrug die klinische Erfolgsrate nach 12 Monaten 61,5% sowie die geschätzte kumulative Erfolgsrate 35,2% nach 60 Monaten. Sowohl bei der Ö-POEM als auch G-POEM gab es keine schweren Komplikationen. Minor-Komplikationen ohne Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes traten bei 10,5% der Ö-POEMs auf, 15,4% der G-POEMs.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die POEM an Ösophagus sowie Magen eine effektive und sichere Therapieoption darstellt. Die Ö-POEM hat sich als Therapie von Ösophagusmotilitätsstörungen zunehmend etabliert und wird in Leitlinien zunehmend als Erstlinientherapie empfohlen. Die Ö-POEM zeigt auch langfristig gute Ergebnisse mit bei vielen Patienten anhaltendem klinischen Ansprechen. Problematisch ist jedoch die postinterventionelle Zunahme von Refluxerkrankungen. Es wird eine dauerhafte klinische Beobachtung und gegebenenfalls medikamentöser Therapie mit PPIs notwendig sein, um hier langfristige Komplikationen zu verhindern. Es fehlen jedoch noch einheitliche Empfehlungen zur Durchführung der klinischen Nachkontrolle. Neue Ansätze wie die Ö-POEM + Fundoplicatio werden aktuell in Pilotstudien durchgeführt mit vielversprechenden Ergebnissen, es werden jedoch noch weitere Studien benötigt, um die langfristige Effektivität und Durchführbarkeit nachzuweisen.

Die G-POEM bietet eine interventionelle Therapieoption bei der Gastroparese, einem komplexen und multifaktoriellen Krankheitsbild. Wir konnten in unserer Studie eine gute Effektivität beobachten im 12-Monats Zeitraum, die langfristige Effektivität ist jedoch limitiert. Es gibt jedoch auch in unserer Studie Patienten, welche anhaltend von der G-POEM profitieren mit langfristigem klinischen Ansprechen. Aktuell bleibt unklar, welches Patientenklientel am

meisten von einer G-POEM profitiert. Prädiktive Faktoren für den Erfolg der G-POEM sowie Merkmale für eine bessere Patientenselektion sollten weiter erforscht werden. Dafür sind sowohl randomisierte Studien mit größeren Patientenpopulationen und langer Nachbeobachtungszeit als auch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Gastroparese notwendig.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 Welsch U, Kummer W, Deller T. *Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie : das Lehrbuch*. 6. Auflage. München: Elsevier; 2022.
- 2 Poudroux P, Verdier E, Kahrilas PJ. Patterns of esophageal inhibition during swallowing, pharyngeal stimulation, and transient LES relaxation. Lower esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284(2):G242-7. doi:10.1152/ajpgi.00301.2002.
- 3 Castell DO. Physiology and pathophysiology of the lower esophageal sphincter. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1975;84(5 Pt 1):569-575. doi:10.1177/000348947508400501.
- 4 Lang IM, Shaker R. Anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med*. 1997;103(5A):50S-55S. doi:10.1016/s0002-9343(97)00323-9.
- 5 Preiksaitis HG, Diamant NE. Regional differences in cholinergic activity of muscle fibers from the human gastroesophageal junction. *Am J Physiol*. 1997;272(6 Pt 1):G1321-7. doi:10.1152/ajpgi.1997.272.6.G1321.
- 6 Liebermann-Meffert D, Allgöwer M, Schmid P, Blum AL. Muscular Equivalent of the Lower Esophageal Sphincter. *Gastroenterology*. 1979;76(1):31-38. doi:10.1016/S0016-5085(79)80124-9.
- 7 Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie. 2., komplett überarb. Aufl.* Stuttgart: Thieme; 2006.
- 8 Hur M-S, Lee S, Kang TM, Oh C-S. The three muscle layers in the pyloric sphincter and their possible function during antropyloroduodenal motility. *Sci Rep*. 2021;11(1):20094. doi:10.1038/s41598-021-99463-x.
- 9 *Anatomie: 208 Tabellen ; [mit CD-ROM zum Präp-Kurs]*. Stuttgart: Thieme; 2007.
- 10 Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility--insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(11):633-645. doi:10.1038/nrgastro.2012.168.
- 11 Sato H, Yokomichi H, Takahashi K, et al. Epidemiological analysis of achalasia in Japan using a large-scale claims database. *J Gastroenterol*. 2019;54(7):621-627. doi:10.1007/s00535-018-01544-8.
- 12 Harvey PR, Thomas T, Chandan JS, et al. Incidence, morbidity and mortality of patients with achalasia in England: findings from a study of nationwide hospital and primary care data. *Gut*. 2019;68(5):790-795. doi:10.1136/gutjnl-2018-316089.
- 13 van Hoeij FB, Ponds FA, Smout AJ, Bredenoord AJ. Incidence and costs of achalasia in The Netherlands. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(2). doi:10.1111/nmo.13195.
- 14 Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(9):e256-61. doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01511.x.
- 15 Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(8):1238-49; quiz 1250. doi:10.1038/ajg.2013.196.
- 16 Duffield JA, Hamer PW, Heddle R, Holloway RH, Myers JC, Thompson SK. Incidence of Achalasia in South Australia Based on Esophageal Manometry Findings. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(3):360-365. doi:10.1016/j.cgh.2016.05.036.
- 17 Gaber CE, Eluri S, Cotton CC, et al. Epidemiologic and Economic Burden of Achalasia in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):342-352.e5. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.035.
- 18 Eckardt VF. Clinical Presentation and Complications of Achalasia. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2001;11(2):281-292. doi:10.1016/S1052-5157(18)30071-0.

- 19 Pressman A, Behar J. Etiology and Pathogenesis of Idiopathic Achalasia. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(3):195-202. doi:10.1097/MCG.0000000000000780.
- 20 Ghoshal UC, Daschakraborty SB, Singh R. Pathogenesis of achalasia cardia. *World J Gastroenterol*. 2012;18(24):3050-3057. doi:10.3748/wjg.v18.i24.3050.
- 21 Kilic A, Krasinskas AM, Owens SR, Luketich JD, Landreneau RJ, Schuchert MJ. Variations in inflammation and nerve fiber loss reflect different subsets of achalasia patients. *J Surg Res*. 2007;143(1):177-182. doi:10.1016/j.jss.2007.03.050.
- 22 Moses PL, Ellis LM, Anees MR, et al. Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2003;52(5):629-636. doi:10.1136/gut.52.5.629.
- 23 Romero-Hernández F, Furuzawa-Carballeda J, Hernández-Molina G, et al. Autoimmune comorbidity in achalasia patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):203-208. doi:10.1111/jgh.13839.
- 24 Booy JD, Takata J, Tomlinson G, Urbach DR. The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. *Dis Esophagus*. 2012;25(3):209-213. doi:10.1111/j.1442-2050.2011.01249.x.
- 25 Sara C, Marcella P, Martina C, et al. Clinical correlation and disease phenotype in patients with esophageal achalasia and comorbid autoimmune diseases. *Dis Esophagus*. 2021;34(1). doi:10.1093/dote/daaa072.
- 26 King D, Thomas T, Chandan JS, et al. Achalasia Is Associated With Atopy in Patients Younger Than 40 Years of Age. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(2):416-419. doi:10.14309/ajg.0000000000001006.
- 27 Becker J, Niebisch S, Ricchiuto A, et al. Comprehensive epidemiological and genotype-phenotype analyses in a large European sample with idiopathic achalasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(6):689-695. doi:10.1097/MEG.0000000000000602.
- 28 Gockel I, Becker J, Wouters MM, et al. Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet*. 2014;46(8):901-904. doi:10.1038/ng.3029.
- 29 Villanacci V, Annese V, Cuttitta A, et al. An immunohistochemical study of the myenteric plexus in idiopathic achalasia. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(6):407-410. doi:10.1097/MCG.0b013e3181bc9ebf.
- 30 Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology*. 1996;111(3):648-654. doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8780569.
- 31 Savarino E, Bhatia S, Roman S, et al. Achalasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):28. doi:10.1038/s41572-022-00356-8.
- 32 Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(1):e14058. doi:10.1111/nmo.14058.
- 33 Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology*. 1992;103(6):1732-1738. doi:10.1016/0016-5085(92)91428-7.
- 34 Inoue H, Sato H, Ikeda H, et al. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):256-264. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.057.
- 35 Werner YB, Hakanson B, Martinek J, et al. Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia. *N Engl J Med*. 2019;381(23):2219-2229. doi:10.1056/NEJMoa1905380.
- 36 Bortolotti M, Labò G. Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. *Gastroenterology*. 1981;80(1):39-44.
- 37 Gelfond M, Rozen P, Gilat T. Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: a clinical, manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology*. 1982;83(5):963-969.

- 38 Bortolotti M, Mari C, Lopilato C, Porrizzo G, Miglioli M. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology*. 2000;118(2):253-257. doi:10.1016/s0016-5085(00)70206-x.
- 39 Vaezi MF, Richter JE. Diagnosis and management of achalasia. American College of Gastroenterology Practice Parameter Committee. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(12):3406-3412. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01639.x.
- 40 Bassotti G, Annese V. Review article: pharmacological options in achalasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(11):1391-1396. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00645.x.
- 41 Annese V, Basciani M, Perri F, et al. Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilation in achalasia. *Gastroenterology*. 1996;111(6):1418-1424. doi:10.1016/s0016-5085(96)70002-1.
- 42 Rollan A, Gonzalez R, Carvajal S, Chianale J. Endoscopic intrasphincteric injection of botulinum toxin for the treatment of achalasia. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20(3):189-191. doi:10.1097/00004836-199504000-00004.
- 43 Khashab MA, Vela MF, Thosani N, et al. ASGE guideline on the management of achalasia. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(2):213-227.e6. doi:10.1016/j.gie.2019.04.231.
- 44 van Hoeij FB, Tack JF, Pandolfino JE, et al. Complications of botulinum toxin injections for treatment of esophageal motility disorders†. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1-5. doi:10.1111/dote.12491.
- 45 van Hoeij FB, Prins LI, Smout, André J. P. M., Bredenoord AJ. Efficacy and safety of pneumatic dilation in achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(7):e13548. doi:10.1111/nmo.13548.
- 46 Boeckxstaens GE, Annese V, Des Varannes SB, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1807-1816. doi:10.1056/NEJMoa1010502.
- 47 Rohof WO, Salvador R, Annese V, et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology*. 2013;144(4):718-25; quiz e13-4. doi:10.1053/j.gastro.2012.12.027.
- 48 Kuipers T, Ponds FA, Fockens P, et al. Peroral endoscopic myotomy versus pneumatic dilation in treatment-naive patients with achalasia: 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(12):1103-1111. doi:10.1016/S2468-1253(22)00300-4.
- 49 Richards WO, Torquati A, Holzman MD, et al. Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Ann Surg*. 2004;240(3):405-12; discussion 412-5. doi:10.1097/01.sla.0000136940.32255.51.
- 50 Rawlings A, Soper NJ, Oelschlager B, et al. Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. *Surg Endosc*. 2012;26(1):18-26. doi:10.1007/s00464-011-1822-y.
- 51 Rebecchi F, Giaccone C, Farinella E, Campaci R, Morino M. Randomized controlled trial of laparoscopic Heller myotomy plus Dor fundoplication versus Nissen fundoplication for achalasia: long-term results. *Ann Surg*. 2008;248(6):1023-1030. doi:10.1097/SLA.0b013e318190a776.
- 52 Ortiz A, Haro LFM de, Parrilla P, et al. Very long-term objective evaluation of heller myotomy plus posterior partial fundoplication in patients with achalasia of the cardia. *Ann Surg*. 2008;247(2):258-264. doi:10.1097/SLA.0b013e318159d7dd.
- 53 Sobral J, Machado M, Barbosa JP, Barbosa J. Achalasia: laparoscopic Heller myotomy with fundoplication versus peroral endoscopic myotomy-a systematic review and meta-analysis. *Esophagus*. 2024;21(3):298-305. doi:10.1007/s10388-024-01063-x.
- 54 Vela MF, Richter JE, Wachsberger D, Connor J, Rice TW. Complexities of managing achalasia at a tertiary referral center: use of pneumatic dilatation, Heller myotomy, and botulinum toxin injection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1029-1036. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30199.x.

- 55 Molena D, Yang SC. Surgical management of end-stage achalasia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;24(1):19-26. doi:10.1053/j.semtcvs.2012.01.015.
- 56 Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus.* 2018;31(9). doi:10.1093/dote/doy071.
- 57 Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(9):1393-1411. doi:10.14309/ajg.0000000000000731.
- 58 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy.* 2010;42(4):265-271. doi:10.1055/s-0029-1244080.
- 59 Inoue H, Shiwaku H, Iwakiri K, et al. Clinical practice guidelines for peroral endoscopic myotomy. *Dig Endosc.* 2018;30(5):563-579. doi:10.1111/den.13239.
- 60 Akintoye E, Kumar N, Obaitan I, Alayo QA, Thompson CC. Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis. *Endoscopy.* 2016;48(12):1059-1068. doi:10.1055/s-0042-114426.
- 61 Inoue H, Ueno A, Shimamura Y, et al. Peroral endoscopic myotomy and fundoplication: a novel NOTES procedure. *Endoscopy.* 2019;51(2):161-164. doi:10.1055/a-0820-2731.
- 62 Khan MA, Kumbhari V, Ngamruengphong S, et al. Is POEM the Answer for Management of Spastic Esophageal Disorders? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(1):35-44. doi:10.1007/s10620-016-4373-1.
- 63 Onimaru M, Inoue H, Fujiyoshi Y, et al. Long-term clinical results of per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia: First report of more than 10-year patient experience as assessed with a questionnaire-based survey. *Endosc Int Open.* 2021;9(3):E409-E416. doi:10.1055/a-1333-1883.
- 64 Schol J, Wauters L, Dickman R, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):287-306. doi:10.1002/ueg2.12060.
- 65 Jung H-K, Choung RS, Locke GR, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1225-1233. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.047.
- 66 Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1592-1622. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.055.
- 67 Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, et al. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms. *Qual Life Res.* 2004;13(4):833-844. doi:10.1023/B:QURE.0000021689.86296.e4.
- 68 Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kiernan B, McCallum RW. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 1998;43(11):2398-2404. doi:10.1023/a:1026665728213.
- 69 Grover M, Bernard CE, Pasricha PJ, et al. Clinical-histological associations in gastroparesis: results from the Gastroparesis Clinical Research Consortium. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):531-9, e249. doi:10.1111/j.1365-2982.2012.01894.x.
- 70 Heckert J, Thomas RM, Parkman HP. Gastric neuromuscular histology in patients with refractory gastroparesis: Relationships to etiology, gastric emptying, and response to gastric electric stimulation. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(8). doi:10.1111/nmo.13068.
- 71 Camilleri M, Sanders KM. Gastroparesis. *Gastroenterology.* 2022;162(1):68-87.e1. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.028.
- 72 Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(8):1197-1220. doi:10.14309/ajg.0000000000001874.
- 73 Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the

- Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol*. 2008;36(1):44-54. doi:10.2967/jnmt.107.048116.
- 74 Tougas G, Eaker EY, Abell TL, et al. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1456-1462. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02076.x.
  - 75 Vosoughi K, Ichkhanian Y, Benias P, et al. Gastric per-oral endoscopic myotomy (G-POEM) for refractory gastroparesis: results from an international prospective trial. *Gut*. 2022;71(1):25-33. doi:10.1136/gutjnl-2020-322756.
  - 76 Dacha S, Mekaroonkamol P, Li L, et al. Outcomes and quality-of-life assessment after gastric per-oral endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2017;86(2):282-289. doi:10.1016/j.gie.2017.01.031.
  - 77 Gonzalez J-M, Mion F, Pioche M, et al. Gastric peroral endoscopic myotomy versus botulinum toxin injection for the treatment of refractory gastroparesis: results of a double-blind randomized controlled study. *Endoscopy*. 2024;56(5):345-352. doi:10.1055/a-2235-3286.
  - 78 Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, et al. Bloating in gastroparesis: severity, impact, and associated factors. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(8):1492-1502. doi:10.1038/ajg.2011.81.
  - 79 Olausson EA, Störsrud S, Grundin H, Isaksson M, Attvall S, Simrén M. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):375-385. doi:10.1038/ajg.2013.453.
  - 80 Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gerken G. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion*. 1999;60(5):422-427. doi:10.1159/000007687.
  - 81 Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):11-19. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04189.x.
  - 82 Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(2):259-263. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07167.x.
  - 83 Thielemans L, Depoortere I, Perret J, et al. Desensitization of the human motilin receptor by motilides. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(3):1397-1405. doi:10.1124/jpet.104.081497.
  - 84 Carbone F, Rotondo A, Andrews CN, et al. 1077 A Controlled Cross-Over Trial Shows Benefit of Prucalopride for Symptom Control and Gastric Emptying Enhancement in Idiopathic Gastroparesis. *Gastroenterology*. 2016;150(4):S213-S214. doi:10.1016/S0016-5085(16)30792-2.
  - 85 Kelly KA, La Force RC. Pacing the canine stomach with electric stimulation. *Am J Physiol*. 1972;222(3):588-594. doi:10.1152/ajplegacy.1972.222.3.588.
  - 86 Forster J, Sarosiek I, Delcore R, Lin Z, Raju GS, McCallum RW. Gastric pacing is a new surgical treatment for gastroparesis. *Am J Surg*. 2001;182(6):676-681. doi:10.1016/s0002-9610(01)00802-9.
  - 87 Yin J, Abell TD, McCallum RW, Chen JDZ. Gastric neuromodulation with Enterra system for nausea and vomiting in patients with gastroparesis. *Neuromodulation*. 2012;15(3):224-31; discussion 231. doi:10.1111/j.1525-1403.2012.00429.x.
  - 88 Ducrotte P, Coffin B, Bonaz B, et al. Gastric Electrical Stimulation Reduces Refractory Vomiting in a Randomized Crossover Trial. *Gastroenterology*. 2020;158(3):506-514.e2. doi:10.1053/j.gastro.2019.10.018.
  - 89 Levinthal DJ, Bielefeldt K. Systematic review and meta-analysis: Gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Auton Neurosci*. 2017;202:45-55. doi:10.1016/j.autneu.2016.03.004.
  - 90 Bai Y, Xu M-J, Yang X, et al. A systematic review on intrapyloric botulinum toxin injection for gastroparesis. *Digestion*. 2010;81(1):27-34. doi:10.1159/000235917.
  - 91 Desprez C, Melchior C, Wuestenberghs F, et al. Pyloric distensibility measurement predicts symptomatic response to intrapyloric botulinum toxin injection. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(5):754-760.e1. doi:10.1016/j.gie.2019.04.228.

- 92 Gonzalez J-M, Mion F, Pioche M, et al. Gastric peroral endoscopic myotomy versus botulinum toxin injection for the treatment of refractory gastroparesis: results of a double-blind randomized controlled study. *Endoscopy*. 2024;56(5):345-352. doi:10.1055/a-2235-3286.
- 93 Lacy BE, Tack J, Gyawali CP. AGA Clinical Practice Update on Management of Medically Refractory Gastroparesis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):491-500. doi:10.1016/j.cgh.2021.10.038.
- 94 Pasricha TS, Pasricha PJ. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Gastroparesis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2019;29(1):97-106. doi:10.1016/j.giec.2018.08.007.
- 95 Soliman H, Oiknine E, Cohen-Sors B, et al. Efficacy and safety of endoscopic pyloric balloon dilation in patients with refractory gastroparesis. *Surg Endosc*. 2022;36(11):8012-8020. doi:10.1007/s00464-022-09230-w.
- 96 Murray FR, Schindler V, Hente JM, et al. Pyloric dilation with the esophageal functional lumen imaging probe in gastroparesis improves gastric emptying, pyloric distensibility, and symptoms. *Gastrointest Endosc*. 2021;94(3):486-494. doi:10.1016/j.gie.2021.03.022.
- 97 Kawai M, Peretta S, Burckhardt O, Dallemagne B, Marescaux J, Tanigawa N. Endoscopic pyloromyotomy: a new concept of minimally invasive surgery for pyloric stenosis. *Endoscopy*. 2012;44(2):169-173. doi:10.1055/s-0031-1291475.
- 98 Khashab MA, Stein E, Clarke JO, et al. Gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: first human endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2013;78(5):764-768. doi:10.1016/j.gie.2013.07.019.
- 99 Tao J, Patel V, Mekaroonkamol P, et al. Technical Aspects of Peroral Endoscopic Pyloromyotomy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2019;29(1):117-126. doi:10.1016/j.giec.2018.08.012.
- 100 Khashab MA, Wang AY, Cai Q. AGA Clinical Practice Update on Gastric Peroral Endoscopic Myotomy for Gastroparesis: Commentary. *Gastroenterology*. 2023;164(7):1329-1335.e1. doi:10.1053/j.gastro.2023.02.027.
- 101 Hernández Mondragón OV, Contreras LFG, Velasco GB, Pineda OMS, Carrillo DMC, Perez EM. Gastric peroral endoscopic myotomy outcomes after 4 years of follow-up in a large cohort of patients with refractory gastroparesis (with video). *Gastrointest Endosc*. 2022;96(3):487-499. doi:10.1016/j.gie.2022.03.025.
- 102 Ichkhanian Y, Vosoughi K, Aghaie Meybodi M, et al. Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated with Gastric Peroral Endoscopic Myotomy: An International Multicenter Study. *Surg Endosc*. 2021;35(4):1755-1764. doi:10.1007/s00464-020-07570-z.
- 103 Martinek J, Hustak R, Mares J, et al. Endoscopic pyloromyotomy for the treatment of severe and refractory gastroparesis: a pilot, randomised, sham-controlled trial. *Gut*. 2022;71(11):2170-2178. doi:10.1136/gutjnl-2022-326904.
- 104 Aghaie Meybodi M, Qumseya BJ, Shakoor D, et al. Efficacy and feasibility of G-POEM in management of patients with refractory gastroparesis: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2019;7(3):E322-E329. doi:10.1055/a-0812-1458.
- 105 Kamal F, Khan MA, Lee-Smith W, et al. Systematic review with meta-analysis: one-year outcomes of gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(2):168-177. doi:10.1111/apt.16725.
- 106 Gregor L, Wo J, DeWitt J, et al. Gastric peroral endoscopic myotomy for the treatment of refractory gastroparesis: a prospective single-center experience with mid-term follow-up (with video). *Gastrointest Endosc*. 2021;94(1):35-44. doi:10.1016/j.gie.2020.12.030.
- 107 Labonde A, Lades G, Debourdeau A, et al. Gastric peroral endoscopic myotomy in refractory gastroparesis: long-term outcomes and predictive score to improve patient selection. *Gastrointest Endosc*. 2022;96(3):500-508.e2. doi:10.1016/j.gie.2022.04.002.

- 108** Shen S, Luo H, Vachaparambil C, et al. Correction: Gastric peroral endoscopic pyloromyotomy versus gastric electrical stimulation in the treatment of refractory gastroparesis: a propensity score-matched analysis of long term outcomes. *Endoscopy*. 2020;52(5):C5. doi:10.1055/a-1177-5193.
- 109** Mohan BP, Chandan S, Jha LK, et al. Clinical efficacy of gastric per-oral endoscopic myotomy (G-POEM) in the treatment of refractory gastroparesis and predictors of outcomes: a systematic review and meta-analysis using surgical pyloroplasty as a comparator group. *Surg Endosc*. 2020;34(8):3352-3367. doi:10.1007/s00464-019-07135-9.
- 110** Søreide JA, Søreide K. Pyloroplasty. *Operative Techniques in General Surgery*. 2003;5(2):65-72. doi:10.1053/otgn.2003.35366.
- 111** Landreneau JP, Strong AT, El-Hayek K, et al. Laparoscopic pyloroplasty versus endoscopic per-oral pyloromyotomy for the treatment of gastroparesis. *Surg Endosc*. 2019;33(3):773-781. doi:10.1007/s00464-018-6342-6.
- 112** Pioppo L, Reja D, Gaidhane M, et al. Gastric per-oral endoscopic myotomy versus pyloromyotomy for gastroparesis: An international comparative study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(11):3177-3182. doi:10.1111/jgh.15599.
- 113** Tyberg A, Seewald S, Sharaiha RZ, et al. A multicenter international registry of redo per-oral endoscopic myotomy (POEM) after failed POEM. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(6):1208-1211. doi:10.1016/j.gie.2016.10.015.
- 114** Aziz M, Gangwani MK, Haghbin H, et al. Gastric peroral endoscopic myotomy versus surgical pyloromyotomy/pyloroplasty for refractory gastroparesis: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2023;11(4):E322-E329. doi:10.1055/a-1980-9942.
- 115** Ponds FA, Fockens P, Lei A, et al. Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(2):134-144. doi:10.1001/jama.2019.8859.
- 116** Ichkhanian Y, Abimansour JP, Pioche M, et al. Outcomes of anterior versus posterior peroral endoscopic myotomy 2 years post-procedure: prospective follow-up results from a randomized clinical trial. *Endoscopy*. 2021;53(5):462-468. doi:10.1055/a-1204-4242.
- 117** Zhang H, Zeng X, Huang S, et al. Mid-Term and Long-Term Outcomes of Peroral Endoscopic Myotomy for the Treatment of Achalasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2023;68(4):1386-1396. doi:10.1007/s10620-022-07720-4.
- 118** Teitelbaum EN, Dunst CM, Reavis KM, et al. Clinical outcomes five years after POEM for treatment of primary esophageal motility disorders. *Surg Endosc*. 2018;32(1):421-427. doi:10.1007/s00464-017-5699-2.
- 119** He C, Li M, Lu B, et al. Long-Term Efficacy of Peroral Endoscopic Myotomy for Patients with Achalasia: Outcomes with a Median Follow-Up of 36 Months. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):803-810. doi:10.1007/s10620-018-5373-0.
- 120** Li Q-L, Wu Q-N, Zhang X-C, et al. Outcomes of per-oral endoscopic myotomy for treatment of esophageal achalasia with a median follow-up of 49 months. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(6):1405-1412.e3. doi:10.1016/j.gie.2017.10.031.
- 121** McKay SC, Dunst CM, Sharata AM, et al. POEM: clinical outcomes beyond 5 years. *Surg Endosc*. 2021;35(10):5709-5716. doi:10.1007/s00464-020-08031-3.
- 122** Zhang W-G, Chai N-L, Zhai Y-Q, Linghu E-Q, Li H-K. Long-term outcomes of peroral endoscopic myotomy in achalasia patients with a minimum follow-up of 7 years. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(8):996-998. doi:10.1097/CM9.0000000000000735.
- 123** Vespa E, Pellegatta G, Chandrasekar VT, et al. Long-term outcomes of peroral endoscopic myotomy for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2023;55(2):167-175. doi:10.1055/a-1894-0147.

- 124** Nabi Z, Ramchandani M, Chavan R, et al. Peroral endoscopic myotomy in treatment-naïve achalasia patients versus prior treatment failure cases. *Endoscopy*. 2018;50(4):358-370. doi:10.1055/s-0043-121632.
- 125** Olivier R, Brochard C, Des Varannes SB, et al. Peroral endoscopic myotomy: is it better to perform it in naive patients or as second-line therapy? Results of an open-label-controlled study in 105 patients. *Surg Endosc*. 2023;37(5):3760-3768. doi:10.1007/s00464-021-08767-6.
- 126** Kim WH, Cho JY, Ko WJ, et al. Comparison of the Outcomes of Peroral Endoscopic Myotomy for Achalasia According to Manometric Subtype. *Gut Liver*. 2017;11(5):642-647. doi:10.5009/gnl16545.
- 127** Nabi Z, Chavan R, Ramchandani M, et al. Long-term Outcomes of Per-oral Endoscopic Myotomy in Spastic Esophageal Motility Disorders: A Large, Single-Center Study. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(7):594-601. doi:10.1097/MCG.0000000000001395.
- 128** Yang D, Bechara R, Dunst CM, Konda VJA. AGA Clinical Practice Update on Advances in Per-Oral Endoscopic Myotomy (POEM) and Remaining Questions-What We Have Learned in the Past Decade: Expert Review. *Gastroenterology*. 2024;167(7):1483-1490. doi:10.1053/j.gastro.2024.08.038.
- 129** Tan S, Zhong C, Ren Y, et al. Efficacy and Safety of Peroral Endoscopic Myotomy in Achalasia Patients with Failed Previous Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver*. 2021;15(2):153-167. doi:10.5009/gnl19234.
- 130** Wills MV, Farah A, Moussally M, et al. Long term outcomes of gastric per oral endoscopic myotomy (GPOEM) in patients with gastroparesis. *Am J Surg*. 2025:116203. doi:10.1016/j.amjsurg.2025.116203.
- 131** Mandarino FV, Barchi A, Salmeri N, et al. Long-term efficacy (at and beyond 1 year) of gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: A systematic review and meta-analysis. *DEN Open*. 2025;5(1):e70021. doi:10.1002/deo2.70021.
- 132** Abdelfatah MM, Noll A, Kapil N, et al. Long-term Outcome of Gastric Per-Oral Endoscopic Pyloromyotomy in Treatment of Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(4):816-824. doi:10.1016/j.cgh.2020.05.039.
- 133** Yang D, Hasan MK, Bani Fawwaz B, et al. Quantification of interstitial cells of Cajal and fibrosis during gastric per-oral endoscopic myotomy and its association with clinical outcomes. *Endosc Int Open*. 2024;12(4):E585-E592. doi:10.1055/a-2290-0502.
- 134** Jacques J, Pagnon L, Hure F, et al. Peroral endoscopic pyloromyotomy is efficacious and safe for refractory gastroparesis: prospective trial with assessment of pyloric function. *Endoscopy*. 2019;51(1):40-49. doi:10.1055/a-0628-6639.
- 135** McCurdy GA, Gooden T, Weis F, et al. Gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) in patients with refractory gastroparesis: a review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231151289. doi:10.1177/17562848231151289.
- 136** Canakis A, Deliwala SS, Frohlinger M, Canakis JP, Adler DG. Long-term outcomes ( $\geq 3$  years) after gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: a systematic review and meta-analysis. *iGIE*. 2023;2(3):344-349.e3. doi:10.1016/j.igie.2023.07.007.

## **8 Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich bei [...] bedanken, der mir nicht nur als mein Doktorvater in der Betreuung dieser Arbeit, sondern auch im klinischen Alltag stets hilfreich und geduldig zur Seite stand.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Bruder, die mich fortlaufend unterstützen und an mich glauben.

Abschließend danke ich auch meiner Freundin Annie für die kontinuierliche Motivation und das gemeinsame Durchhalten.

## 9 (Lebenslauf)