

Ny metod att behandla akalasi prövas nu

Minimalinvasiva POEM har gett lovande resultat hittills

BENGT HÅKANSON, med dr, överläkare, kirurgiska kliniken, Ersta sjukhus, Stockholm
JON TSAI, docent, bitr överläkare jon.tsai@ki.se
KOSHI KUMAGAI, specialistläkare; de båda sistnämnda Gastrocentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
ENES EFENDIC, bitr överläkare,

kirurgiska kliniken, Ersta sjukhus, Stockholm
LARS LUNDELL, professor, överläkare, Gastrocentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
ANDERS THORELL, professor, överläkare, kirurgiska kliniken, Ersta sjukhus, Stockholm

Akalasi är en ovanlig motilitetssjukdom som drabbar esofagus och nedre esofagussfinktern; genesen är i huvudsak fortfarande okänd [1]. Tillståndet karakteriseras av inflammatoriska och neurodegenerativa skador på de postganglionära, inhibitoriska neuronerna i plexus myentericus belägna i esofagus och nedre sfinkterområdet. Detta resulterar i minskad effekt av de inhibitoriska transmittorsubstanserna (tex kväveoxid och vasoaktiv intestinal peptid) i dessa neuron.

Därmed skapas en obalans så att de excitatoriska neuronerna tillåts dominera, vilket leder till oförmåga hos nedre esofagussfinktern att slappna av vid sväljning [2]. Dysfagi, dvs sväljningssvårigheter, är därför huvudsymtom vid akalasi, och förekomst av detta symptom leder oftast till misstanke om diagnosen. Först måste dock andra mer alarmerande eller direkt livshotande tillstånd som tumör uteslutas som orsak till sväljningssvårigheterna (sekundär akalasi).

Etiologi och incidens

Incidensen av akalasi brukar anges till 1,2–1,5/100 000 invånare och år och drabbar bägge könen lika mycket. Man ser ofta en incidenstopp i relativt tidig vuxen ålder och en andra topp i högre åldrar [3].

Etiologin till akalasi är i huvudsak okänd, men den vanligaste uppfattningen är att det rör sig om en autoimmun alternativt infektiös sjukdom i kombination med genetiska faktorer. Det finns ett samband mellan akalasi och andra autoimmuna sjukdomar såsom Sjögrens syndrom, SLE (systemisk lupus erythematosus) och uveit. I histologiska snitt från muskelväggen påvisas ofta ökad förekomst av T-cellsinfiltration, förekomst av humana leukocytantigen klass II i plexus myentericus liksom hög prevalens av neuronala autoantikroppar. Likheten mellan akalasi och Chagas sjukdom talar för en möjlig infektiös genes, eftersom den senare orsakas av flagellaten *Trypanosoma cruzi*.

Beträffande viral infektiös genes har man uppmärksammat att varicella-zoster och Guillain-Barrés syndrom varit tids-

mässigt associerade till debut av akalasi. Bland övriga virala agens är det framför allt herpes simplex liksom mässling och humant papillomvirus som har diskuterats [4–7].

Den genetiska predisponeringen innefattar en svag familjär anhopning. Vissa specifika genetiskt nedärvda syndrom finns beskrivna, tex trippel A-syndromet (akalasi, alakrimi och ACTH-resistent binjuresvikt). Dessutom finns en samvariation med Parkinsons sjukdom, Downs syndrom och MEN2B-syndromet. Det har också föreslagits att tillstånd som bulimi och anorexia nervosa delvis kan associeras med akalasi [8–11].

Symtom och diagnostik

Kardinalsymtomet dysfagi debuterar ofta smygande och i tidig ålder. Över tid ses progress av dysfagi från fast föda men efter hand även för flytande intag, och inte sällan tillkommer retrosternal bröstsmärta och icke-sura regurgitationer. Diagnosen ställs genom esofagusmanometri och sväljröntgen. Därtill krävs också endoskopi för att utesluta sekundär akalasi. Endoskopi visar ofta kvarvarande matrester (trots fasta) i lätt dilaterad esofagus, men i övrigt noteras anmärkningsvärt få makroskopiska fynd.

Esofagusmanometri med högupplösande teknologi (Figur 1) beskrivs enligt Chicago-klassificeringen, där klassisk akalasi (typ I) innebär att tubulära esofagus uppvisar ett icke-peristaltiskt rörelsemönster av låg amplitud med nedsatt eller utebliven relaxation av nedre esofagussfinktern vid sväljning. Typ II-akalasi (esofageal kompression) karakteriseras av inkomplett eller utebliven sväljinducerad relaxation av nedre esofagussfinktern samt icke-peristaltiskt sväljningsmönster med typiska panesophageala trycksättningar. Typ III-akalasi representerar en spastisk form med vanligen mycket höga tryck i distala esofagus [12].

Vanlig esofagusröntgen ger ofta goda indikationer på diagnosen. Det finns även en speciell variant av röntgen (esofagusröntgen under tidtagning [timed barium esophagogram]) som kan vara lämplig att utföra om den kliniska misstanken är stark.

Endoskopisk behandling

Man har tidigare provat farmakologisk behandling av akalasi med kalciumkanalblockerare och nitroglycerin. Utöver detta har även endoskopisk injektion med botulinumtoxin använts. Dessa metoder har emellertid i princip övergivits på grund av otillräckligt bestående effekt.

Pneumatisk dilatation har dock länge varit, och är fortfarande, en viktig behandlingsmetod vid akalasi [13]. Vid sådan dilatation används en speciell typ av akalasi-ballong (Rigiflex, Boston Scientific), som är något kraftigare än vanliga dilatationsballonger och har en diameter på 30–40 mm vid maximal insufflation. Ballongen centreras i genomlysning över nedre esofagussfinktern och insuffleras med luft till önskat tryck (vanligen 1,4 bar). Detta medför en isärprängning av muskeltrådarna i nedre esofagussfinktern.

En systematisk genomgång av utfallet av pneumatisk dila-

SAMMANFATTAT

Achalasia cardiae (akalasi) är en motorikstörning i esofagus och nedre esofagussfinktern. Sväljningssvårigheter (dysfagi) är kardinalsymtomet.

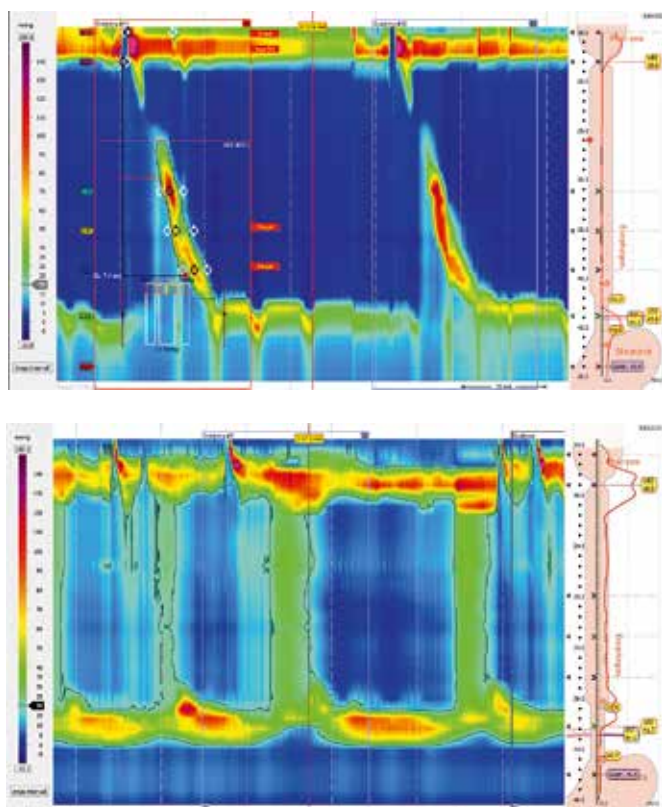
Diagnosen ställs med esofagusmanometri och esofagusröntgen. Andra orsaker till dysfagi utesluts med endoskopi.

Standardbehandlingen utgörs av laparoskopisk esofagogastromyotomi med tillägg av partiell fundoplikation alternativt

pneumatisk dilatation av nedre esofagussfinktern.

POEM (peroral endoskopisk myotomi) är en ny minimalinvasiv teknik för behandling av akalasi, som nyligen har introducerats i Sverige. Från maj 2012 till november 2013 har 45 patienter behandlats.

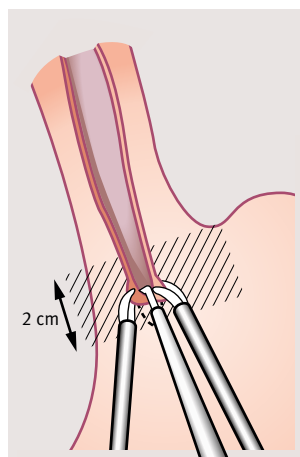
POEM jämförs nu med laparoskopisk esofagogastromyotomi inom ramen för en europeisk randomiserad multicenterstudie.



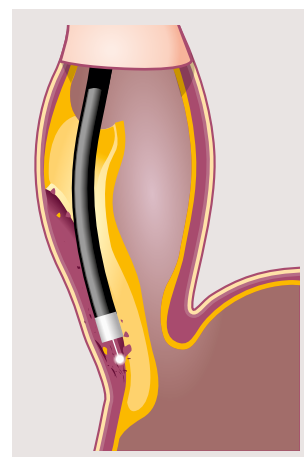
Figur 1. Den övre figuren visar högupplöst manometri från normal fungerande esofagus, som till höger i bildkanten illustrerar positionen av tryckreceptorerna i esofagus, svalg och proximala ventrikeln. Till vänster anges de färger som representerar de olika trycknivåerna i de olika delarna av undersökningsområdet. Notera den sväljningsrelaterade trycksänkningen i övre respektive nedre esofagussfinktern. Den nedre figuren visar diagnostiserad akalasi. Notera avsaknaden av framdrivande peristaltik i hela esofagus, normal relaxation av övre esofagussfinktern men inget eller obetydligt svar från nedre esofagussfinktern vid upprepade vattensväljningar. De segmentella relativa tryckökningarna i esofagus representerar sk typ II-akalasi.



Figur 4. Endoskopisk bild från submukosarummet. I vänstra bildomfånget ses huvudsakligen mukosidan, och i det högra ses esofagus muskelvägg från insidan. Myotomikanterna ses mellan kl 2 och 6 med det inre cirkulära muskelskiktets kanter separerade, och i botten (mellan kanterna) ses det längsgående muskelskiktet. Längre ned försvinner det longitudinella skiktet strax ovan hiatus, varifrån myotomin omfattar bägge muskelskikten.



Figur 2. Schematisk bild över myotomi som sträcker sig från distala esofagus ca 2 cm ned mot proximala ventrikeln.



Figur 3. POEM-proceduren med endoskopisk dissektion i submukosarummet och klyvning av muskulaturen i esofagus.

tationsbehandling har visat att ca 85 procent av patienterna rapporterar tillfredsställande behandlingseffekt 1 månad efter ingreppet [14]. Över tid får man dock recidivbenägenhet, och efter ca 36 månader har nästan hälften av patienterna fått symtom igen. Dessa recidiv kan ofta hanteras med upprepade vidgningar då en ballong med större diameter bör användas.

En allvarlig komplikation till dilatationsbehandling är perforation, vilken inträffar i ca 2–5 procent av fallen [15, 16]. De allra flesta perforationer kan behandlas konservativt eller endoskopiskt. Det är dock viktigt att patienten observeras med avseende på retrosternal smärta efteråt, eftersom det kan indikera en mediastinal retning, vilken kan komma att kräva ytterligare behandling.

Kirurgisk behandling

Traditionellt sett har kirurgisk myotomi, dvs klyvning av nedre esofagussfinktern inklusive de sk slingfibrerna (esofagogastromyotomi) (Figur 2) [17], varit den behandling som många har föredragit, främst på grund av bättre långtidsresultat. Kirurgins popularitet som primär behandling har ökat ytterligare efter införandet av minimalinvasiv laparoskopisk teknik.

En biverkan av myotomi är gastroesofageal reflux, och för att undvika detta utförs i allmänhet i tillägg främre eller bakre partiell fundoplikation (Dor respektive Toupet). Total fundoplikation används inte som antirefluxskydd, eftersom risken för uppkomst av sekundär akalasi då är betydligt högre. Kirurgisk myotomi med tillägg av partiell fundoplikation ger mycket god och bestående klinisk symtomlindring; ca 80–90 procent av patienterna är nöjda vid 5-årsuppföljning [18–20].

Jämförelse metoderna emellan

Några mindre randomiserade studier [21, 22] har visat bättre långtidsresultat efter primär kirurgisk myotomi än efter enbart pneumatisk dilatation. En stor europeisk multicenterstudie [23] visade att korttidsresultaten var väldigt likartade efter dilatation jämfört med myotomi i kombination med partiell fundoplikation. Långtidsuppföljning av denna studie kommer att ge viktig information om vilken behandlingsstrategi som är att föredra.

En fördel med pneumatisk dilatation är att den lätt kan upprepas och att den är billig i ett kortsiktigt hälsoekonomiskt perspektiv. Om det kirurgiska alternativet med högre grad av symtomlindring även visar sig ge bättre långtidsresultat, kommer det dock sannolikt att innebära att kirurgisk myoto-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

TABELL I. Sammanfattning av de fall som behandlats med POEM (peroral endoskopisk myotomi) vid Ersta sjukhus från maj 2012 till november 2013. Data presenteras som median (min–max).

Variabel	Värde	
Antal patienter	45	
Ålder, år	45 (25–69)	
Kön (män/kvinnor)	29/16	
Operationstid	120 min (90–140)	
Komplikationer, antal totalt	3	
perforation	1	
otillräckligt försluten mukosaincision	2	
Vårdtid, dagar	2 (2–9)	
Postoperativa refluxsymtom, antal patienter	7	
Protonpumpshämmare postoperativt, antal patienter	6	
Kontrastpelarens höjd efter 5 min esofagusröntgen under tidtagning (n = 33), cm	Före POEM 13,9 (2,0–24,7)	Efter POEM 0 (0–20,9)

mi i allmänhet är att rekommendera för de patienter som är primärt operabla.

Ny endoskopisk behandlingsmetod (POEM)

Peroral endoskopisk myotomi (POEM) representerar en helt ny metod för access till nedre esofagussfinktern. Denna transluminala kirurgiska teknik introducerades först i Japan, och den första rapporten publicerades år 2010 [24], varefter en viss erfarenhet av tekniken har samlats i olika delar av världen [25, 26].

Metoden innebär, som namnet antyder, att myotomin utförs med endoskopisk teknik. Ingreppet utförs i narkos i rygg-läge, och koldioxid används i stället för luft för endoskopisk insufflation. Vid övergången mellan övre och mellersta esofagus görs en ca 2 cm lång mukosaincision, varefter gastroskopet förs ut submuköst där en tunnel dissekeras förbi nedre esofagussfinktern ned till ventrikelns övre del (Figur 3). Myotomin utförs därefter från muskelyväggen insida med en triangulär diatermikniv ned till och med övre delen av ventrikeln (Figur 4). Efter utförd myotomi försluts mukosaincisionen med endoskopiska clips.

I princip kan patienten börja dricka omedelbart efter behandlingen och skrivas ut från sjukhuset efter ett par timmars observation, men ännu utförs ingreppet som en inläggande operation under antibiotikaskydd.

En tänkbar fördel med POEM-tekniken är att myotomins längd utan svårighet kan anpassas efter förmodat behov.

Egna och andras erfarenheter av POEM

Denna nya minimalinvasiva teknik har mötts av stort intresse, och ett flertal rapporter med korttidsresultat är publicerade [27]. Subkutant emfysem liksom dissektion av CO₂ retro- och intraperitonealt är vanligt och relaterat till metoden. Punktion av peritoneum med Verres kanyl vädrar snabbt ut koldioxiden till acceptabla tryck, och subkutant emfysem resorberas vanligen spontant inom ett par timmar postoperativt. Hittills har relativt få komplikationer rapporterats. Viss risk för perforation föreligger, och detta har rapporterats i 2–5 procent av fallen, dvs i samma storleksordning som vid kirurgisk standardbehandling. Det är avgörande att perforationen upptäcks i samband med ingreppet så att skadan kan åtgärdas med endoskopisk clipsteknik.

De kliniska och manometriska resultaten av POEM har beskrivits som mycket lovande och i nivå med vad man ser efter

laparoskopisk myotomi med partiell fundoplikation [28]. Ett orosmoln är dock risken för postoperativ reflux. De hittills rapporterade resultaten för kliniskt signifikant och behandlingskrävande reflux har varit något varierande men på intet sätt oroväckande; reflux är i allmänhet tacksam att behandla med protonpumpshämmare. Dock förekommer, liksom efter kirurgisk myotomi, mätbart ökad refluxtid postoperativt [29].

Tack vare en inom Mälardalsregionen medveten och konsekvent koncentration av såväl laparoskopisk som endoskopisk akalasi-behandling till Ersta sjukhus, har denna enhet blivit ett centrum med stora volymer även sett i ett nordeuropeiskt perspektiv. På mindre än 2 år har vi behandlat 45 akalasi-patienter med POEM efter det att tekniken infördes i samarbete med ett ledande europeiskt centrum. Ett fåtal komplikationer har uppstått, vilka kunnat behandlas framgångsrikt med minimalinvasiva tekniker. Behandlingsresultaten har under den hittills begränsade uppföljningen varit mycket uppmunrande (Tabell I).

Europeisk randomiserad multicenterstudie i gång

För att så snart som möjligt bringa klarhet i vilken behandlingsstrategi som är att föredra har en europeisk randomiserad multicenterstudie påbörjats. Vi jämför där POEM med laparoskopisk myotomi och partiell fundoplikation på patienter med nydiagnostiserad akalasi. Vi räknar med att Ersta sjukhus kommer att kunna bidra med ett stort antal patienter till denna studie, där vi också på ett betydelsefullt sätt bidragit till framtagandet av studieprotokollet.

På samma sätt har man i Holland nyligen startat en randomiserad studie där POEM jämförs med pneumatisk dilatation.

Noggrann utvärdering behövs

Inom diagnostiken av akalasi har i dag högupplöst manometri intagit en helt dominerande roll. Akalasi ska klassificeras korrekt, eftersom mycket talar för att typen av akalasi inte bara påverkar behandlingsresultatet utan att även valet av behandlingsmetod kan behöva anpassas efter detta. Utvecklingen och utvärderingen av såväl pneumatisk dilatation som kirurgisk myotomi pågår, där vi räknar med att på sikt kunna bedöma de långsiktiga för- och nackdelarna med respektive metod.

POEM har sannolikt kommit för att stanna. Denna spännande metod behöver dock utvärderas noggrant med relevant vetenskaplig metodik för att dess plats i behandlingsarsenalen ska kunna fastställas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

SUMMARY

Achalasia of the cardia is a motor disorder of the esophagus and lower esophageal sphincter with dysphagia as the dominating symptom. The diagnosis is based on esophageal manometry and barium swallow. During work-up dysphagia of other origin should be excluded by endoscopy. Standard treatment of achalasia today is laparoscopic esophagogastromyotomy with partial fundoplication or pneumatic dilatation of the lower esophageal sphincter. POEM (PerOral Endoscopic Myotomy), a new minimally invasive technique, has recently been introduced in Sweden. So far, 45 patients have been treated. POEM is currently being compared with laparoscopic esophagogastromyotomy within a European randomized multicenter study.

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

REFERENSER

1. Cassella RR, Brown AL Jr, Sayre GP, et al. Achalasia of the esophagus: Pathologic and etiologic considerations. *Ann Surg.* 1964;160:474-87.
2. Csendes A, Smok G, Braghetto I, et al. Gastroesophageal sphincter pressure and histological changes in distal esophagus in patients with achalasia of the esophagus. *Dig Dis Sci.* 1985;30:941-5.
3. Enestvedt BK, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiology and practice patterns of achalasia in a large multi-centre database. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1209-14.
4. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet.* 2014;383:83-93.
5. Gockel I, Becker J, Wouters MM, et al. Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet.* 2014;46:901-4.
6. Pinazo MJ, Canas E, Elizalde JJ, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:191-200.
7. Firouzi M, Keshavarzian A. Guillain-Barre syndrome and achalasia: two manifestations of a viral disease or coincidental association? *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1585-7.
8. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, et al. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet.* 1978;1:1284-6.
9. Sonnenberg A, Massey BT, McCarty DJ, et al. Epidemiology of hospitalization for achalasia in the United States. *Dig Dis Sci.* 1993;38:233-44.
10. Zarate N, Mearin F, Gil-Vernet JM, et al. Achalasia and Down's syndrome: coincidental association or something else? *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1674-7.
11. Kiss A, Bergmann H, Abatzi TA, et al. Oesophageal and gastric motor activity in patients with bulimia nervosa. *Gut.* 1990;31:259-65.
12. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24 Suppl 1:57-65.
13. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2009;249:45-57.
14. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology.* 1992;103:1732-8.
15. Vanuytsel T, Lerut T, Coosemans W, et al. Conservative management of esophageal perforations during pneumatic dilation for idiopathic esophageal achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:142-9.
16. Ghoshal UC, Kumar S, Saraswat VA, et al. Long-term follow-up after pneumatic dilation for achalasia cardia: factors associated with treatment failure and recurrence. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2304-10.
17. Heller E. Extramuköse Cardioplastik beim chronischen Cardiospasmus mit Dilatation des Oesophagus. *Mitt Grenzgeb Med Chir.* 1914;27:141-9.
18. Cowgill SM, Villadolid D, Boyle R, et al. Laparoscopic Heller myotomy for achalasia: results after 10 years. *Surg Endosc.* 2009;23:2644-9.
19. Rebecchi F, Giaccone C, Farinella E, et al. Randomized controlled trial of laparoscopic Heller myotomy plus Dor fundoplication versus Nissen fundoplication for achalasia: long-term results. *Ann Surg.* 2008;248:1023-30.
20. Gockel I, Junginger T, Eckardt VF. Long-term results of conventional myotomy in patients with achalasia: a prospective 20-year analysis. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1400-8.
21. Csendes A, Braghetto I, Henriquez A, et al. Late results of a prospective randomised study comparing forceful dilatation and oesophagomyotomy in patients with achalasia. *Gut.* 1989;30:299-304.
22. Kostic S, Kjellin A, Ruth M, et al. Pneumatic dilatation or laparoscopic cardiomyotomy in the management of newly diagnosed idiopathic achalasia. Results of a randomized controlled trial. *World J Surg.* 2007;31:470-8.
23. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, et al. Pneumatic dilatation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med.* 2011;364:1807-16.
24. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy.* 2010;42:265-71.
25. von Renteln D, Inoue H, Minami H, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:411-7.
26. Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, et al. A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg.* 2014;259:1098-103.
27. Yang D, Wagh MS. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an analysis. *Diagn Ther Endosc.* 2013;2013:389596.
28. Wang L, Li YM, Li L. Meta-analysis of randomized and controlled treatment trials for achalasia. *Dig Dis Sci.* 2009;54:2303-11.
29. Swanstrom LL, Kurian A, Dunst CM, et al. Long-term outcomes of an endoscopic myotomy for achalasia: the POEM procedure. *Ann Surg.* 2012;256:659-67.