

Aus der Klinik für Innere Medizin I
mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, internistische
Intensivmedizin, Endokrinologie, Infektiologie, Rheumatologie, Ernährungs- und
Alterungsmedizin
(Direktor: Prof. Dr. Stefan Schreiber)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Klinischer Stellenwert der
diagnostischen und therapeutischen Single-Operator Cholangioskopie
-
Eine retrospektive Analyse an einem universitären Maximalversorger

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Antonia Braun
aus Berlin

Kiel (2024)

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Mark Ellrichmann, Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährungs- und Altersmedizin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Bergholz, Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 01.09.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 05.06.2025

Gez.: Prof. Dr. Franziska Theilig
Vorsitzende des Promotionsausschusses

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Inhaltsverzeichnis..... | I |
| Tabellenverzeichnis | III |
| Abbildungsverzeichnis..... | IV |
| Abkürzungsverzeichnis | V |
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Hintergründe der endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikographie | 1 |
| 1.2 Indikationen | 1 |
| 1.3 Untersuchungstechnik | 2 |
| 1.4 Komplikationen..... | 4 |
| 1.4.1 Post-ERCP-Pankreatitis | 4 |
| 1.4.2 Cholangitis..... | 5 |
| 1.4.3 Blutung..... | 6 |
| 1.4.4 Perforation | 6 |
| 1.5 Spezielle Erkrankungen der Gallenwege | 8 |
| 1.5.1 Cholelithiasis | 8 |
| 1.5.2 Gallengangsstrikturen..... | 9 |
| 1.6 Cholangioskopie | 9 |
| 1.6.1 Single-Operator Cholangioskopie | 10 |
| 1.6.2 Indikationen der Cholangioskopie..... | 12 |
| 1.7 Ziel dieser Studie | 14 |
| 2. Material und Methoden..... | 15 |
| 2.1 Studiensynopsis | 15 |
| 2.2 Patientenkollektiv | 15 |
| 2.3 Datenerhebung | 16 |
| 2.4 Prozedur und Qualitätssicherung der ERCP | 17 |
| 2.4.1 Choledocholithiasis, konventionelle Therapie | 18 |
| 2.4.2 Biliäre Stenose, konventionelle Diagnostik und Therapie | 19 |
| 2.4.3 Single-Operator-Cholangioskopie..... | 19 |
| 2.4.4 Klinisches Follow-up..... | 20 |

| | |
|--|-----------|
| 2.4.5 Komplikationsmanagement..... | 20 |
| 2.5 Statistik | 21 |
| 3. Ergebnisse | 22 |
| 3.1 Patientencharakteristika | 22 |
| 3.2 Intervention und Indikation..... | 24 |
| 3.3 Komplikationen, Prophylaxe und Therapie..... | 27 |
| 3.3.1 Pankreatitis- und Antibiotikaprophylaxe | 29 |
| 3.4 Interventionen im Detail | 31 |
| 3.4.1 Therapie der Choledocholithiasis | 31 |
| 3.4.2 Diagnostische Interventionen..... | 34 |
| 4. Diskussion..... | 37 |
| 4.1 Indikationen | 37 |
| 4.2 Epidemiologie | 39 |
| 4.3 Therapeutische Interventionen - Choledocholithiasis | 39 |
| 4.3.1 Diagnostische Interventionen – Differenzierung biliärer Strikturen | 42 |
| 4.4 Komplikationen und Komplikationsmanagement..... | 44 |
| 4.5 Empfehlungen möglicher prospektiver Studien | 46 |
| 4.6 Limitationen | 46 |
| 5. Zusammenfassung..... | 47 |
| Quellenverzeichnis..... | 48 |
| Danksagung..... | 55 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| <i>Tabelle 1 Differentialdiagnosen der Gallenwegserkrankungen.....</i> | <i>2</i> |
| <i>Tabelle 2 Patientenbezogene Risiken für eine Post-ERCP-Pankreatitis nach Freeman.....</i> | <i>5</i> |
| <i>Tabelle 3 Indikationsspektrum der Single-Operator Cholangioskopie</i> | <i>12</i> |
| <i>Tabelle 4 Schweregrade der Komplikationen</i> | <i>20</i> |
| <i>Tabelle 5 Patientencharakteristika</i> | <i>23</i> |
| <i>Tabelle 6 Verteilung der Interventionen und Indikation SOC/ERCP versus cERCP..</i> | <i>25</i> |
| <i>Tabelle 7 Komplikationen und Komplikationsmanagement im Vergleich.....</i> | <i>29</i> |
| <i>Tabelle 8 Pankreatitis- und Antibiotikaprophylaxe im Vergleich</i> | <i>31</i> |
| <i>Tabelle 9 Charakteristika und Therapieverfahren der Choledocholithiasis im Vergleich</i> | <i>32</i> |
| <i>Tabelle 10 Erfolge und Anzahl an Interventionen im Vergleich</i> | <i>33</i> |
| <i>Tabelle 11 Vergleich therapeutische und diagnostische Interventionen</i> | <i>35</i> |
| <i>Tabelle 12 Makroskopische Diagnosen</i> | <i>35</i> |
| <i>Tabelle 13 Histologische Diagnosen.....</i> | <i>35</i> |
| <i>Tabelle 14 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der visuellen Beurteilung.....</i> | <i>36</i> |
| <i>Tabelle 15 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der verschiedenen Verfahren der Probeentnahme aus biliären Strikturen.....</i> | <i>36</i> |
| <i>Tabelle 16 Häufigkeiten der Post-ERCP-Pankreatitis.....</i> | <i>45</i> |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: (A) Duodenoskop mit Seitblickoptik, 1: Optik, 2: Bewegliches Distalende des Arbeitskanals; (B) Duodenoskopischer Blick auf die native Papilla vateri in der Pars descendens duodeni (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann) | 3 |
| Abbildung 2: (A) Mit einem Draht intubierte Papilla vateri sowie ERC-Katheter; (B) Normalbefund eines Cholangiogramms der intra- und extrahepatischen Gallenwege mit einliegendem Ballonkatheter (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann) | 3 |
| Abbildung 3: Komplikationen der ERCP; (A) Akute Blutung aus dem Papillendach; (B) Großlumige Perforation einer biliodigestiven Anastomose nach Ballondilatation, Pfeil zeigt paraduktales Kontrastmittel (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann) | 7 |
| Abbildung 4: Sicht auf ein SOC-Cholangioskop während eines Eingriffs (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann) | 11 |
| Abbildung 5: (A) SpyGlass DS II, 1: Arbeitskanal, 2: Spülkanal, 3: Digitalchip, 4: Lichtquelle; (B) Biopsiezange, Spybite, eingeführt über den Arbeitskanal (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann) | 11 |
| Abbildung 6: Klinische Beispiele der Single-Operator Cholangioskopie; (A) Normalbefund mit Blick auf die Hepatikusgabel, (B) Lumenverschießende, intraduktale Konkreme, (C) Narbige Verziehungen mit diffusem Erythem bei primär sklerosierender Cholangitis, (D) Hochgradige, maligne Stenose der Hepatikusgabel bei einem Klatskin-Tumor (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann) | 13 |
| Abbildung 7: Geschlechterverteilung SOC/ERCP und cERCP | 23 |
| Abbildung 8: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Intervention | 24 |
| Abbildung 9: Indikationen SOC und cERCP | 26 |
| Abbildung 10: Gallengangstents | 27 |
| Abbildung 11: Komplikationstyp | 28 |
| Abbildung 12: Komplikationen nach ASGE | 28 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| ASGE | American Society for Gastrointestinal Endoscopy |
| CCC | Cholangiozelluläres Karzinom |
| CCE | Cholezystektomie |
| cERCP | konventionelle ERCP |
| CT | Computertomographie |
| DHC | Ductus hepaticus communis |
| DOC | Dual-Operator Cholangioskopie |
| EHL | Elektrohydraulische Lithotripsie |
| EPLBD | Endoscopic papillary large balloon dilation |
| EPT | Endoskopische Papillotomie |
| ERC | Endoskopisch retrograde Cholangiographie |
| ERCP | Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie |
| ESGE | European Society of Gastrointestinal Endoscopy |
| ESWL | Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie |
| FNP | Feinnadelpunktion |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| IPMN | Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie |
| ML | Mechanische Lithotripsie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NPV | negativ prädiktiver Wert |
| ns | nicht signifikant |
| NSAR | Nichtsteroidales Antirheumatikum |
| PBC | Primär biliäre Zirrhose |
| PEP | Post-ERCP-Pankreatitis |
| POC | Perorale Cholangioskopie |
| PPV | positiv prädiktiver Wert |
| PSC | Primär sklerosierende Cholangitis |
| PTC | Perkutane transhepatische Cholangiographie |
| SOC | Single-Operator Cholangioskopie |
| UKSH | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein |

1. Einleitung

1.1 Hintergründe der endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikographie

Die Entwicklung der flexiblen Endoskopie im 19. und frühen 20. Jahrhundert durch unter anderem A. Kussmaul und J. Mikulicz-Radecki war ein Meilenstein in der Entstehung der diagnostischen und therapeutischen Gastroenterologie (Walk, 1966; Lux and Demling, 1983; Killian, 1901).

Die endoskopische Diagnostik des Gallengangssystems wurde erstmals im Jahr 1968 im Rahmen einer retrograden Kanülierung der Papilla vateri durch McCune beschrieben. Seither hat sich die Endoskopisch-Retrograde Cholangiographie (ERC) beziehungsweise die Endoskopisch-Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) von einem rein diagnostischen zu einem meist therapeutischen endoskopischen Verfahren entwickelt. Grundlage war die von L. Deimling und M. Classen erstmals im Jahr 1973 durchgeführte endoskopische Papillotomie mit nachfolgender Extraktion von Gallengangssteinen (Fischbach *et al.*, 2008; Demling *et al.*, 1974; Classen and Demling, 1974; Fröhmmorgen, 1999; Demling, 1979).

Heutzutage hat sich die ERCP als zentrales Verfahren zur Therapie von Erkrankungen des hepatobiliären Systems sowie des Pankreasgangsystems etabliert und wurde durch die Möglichkeit einer direkten Spiegelung von Gallen- und Pankreasgang in den letzten Jahren noch deutlich erweitert.

1.2 Indikationen

Das Indikationsspektrum der ERCP umfasst typischerweise die Therapie eines mit anderen Methoden diagnostizierten Verschlusssikterus auf dem Boden benignen oder malignen Gallenwegserkrankungen. Eine Übersicht der differentialdiagnostischen Möglichkeiten ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 Differentialdiagnosen der Gallenwegserkrankungen

| Benigne Strikturen | Maligne Strikturen |
|--|---|
| Entzündlich <ul style="list-style-type: none"> - Primär Sklerosierende Cholangitis - Sekundär Sklerosierende Cholangitis - Autoimmune Cholangiopathie - Vaskulitis | Karzinome <ul style="list-style-type: none"> - Gallenwege - Pankreas - Papille |
| Infekt assoziiert <ul style="list-style-type: none"> - Rezidivierende Cholangitiden - Abszesse - HIV Cholangiopathie | Kompression <ul style="list-style-type: none"> - Filiae - Lymphknotenmetastasen |
| Choledocholithiasis | |
| Nach Operation (CCE, Leberresektion u.a.) | |
| Posttraumatisch | |

HIV: Human Immunodeficiency Virus, CCE: Cholezystektomie

Die Therapie der Choledocholithiasis sowie die Differenzierung und Therapie von Gallengangsstenosen stellen im klinischen Alltag die Hauptindikationen einer ERCP dar. Des Weiteren ermöglicht die ERCP eine Diagnostik und Intervention von Pankreasgangerkrankungen. Hier sind insbesondere bei einer chronischen Pankreatitis die Diagnostik und Therapie benigner und maligner Strikturen des Pankreashauptgangs sowie die Therapie intraduktaler Konkreme zu nennen.

1.3 Untersuchungstechnik

Die ERCP wird wie in Abbildung 1 dargestellt mit einem speziellen Seitblick-Endoskop, dem sogenannten Duodenoskop, durchgeführt, das eine direkte Sicht auf die Papilla vateri an der Innenseite der Pars descendens duodeni ermöglicht. Über das

bewegliche Distalende des Arbeitskanals des Endoskops wird dann ein dünner Katheter mit Führungsdraht in die Gallenwege eingeführt und nachfolgend, bei korrekter Drahtlage, unter Durchleuchtung Kontrastmittel injiziert. Die Darstellung des Gallengangssystems erfolgt also indirekt (siehe Abbildung 2).

Das weitere therapeutische Vorgehen erfolgt individuell in Abhängigkeit der Pathologien.

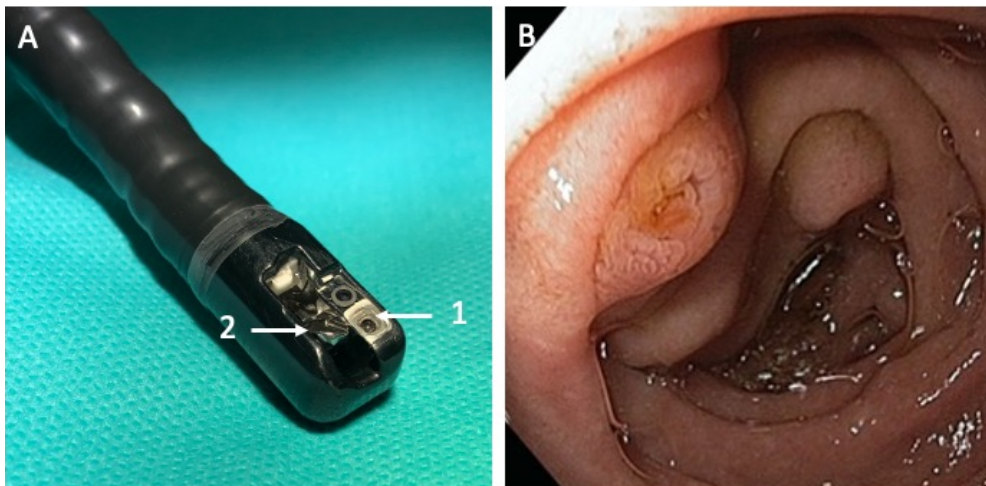


Abbildung 1: (A) Duodenoskop mit Seitblickoptik, 1: Optik, 2: Bewegliches Distalende des Arbeitskanals; (B) Duodenoskopischer Blick auf die native Papilla Vateri in der Pars descendens duodeni (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann)

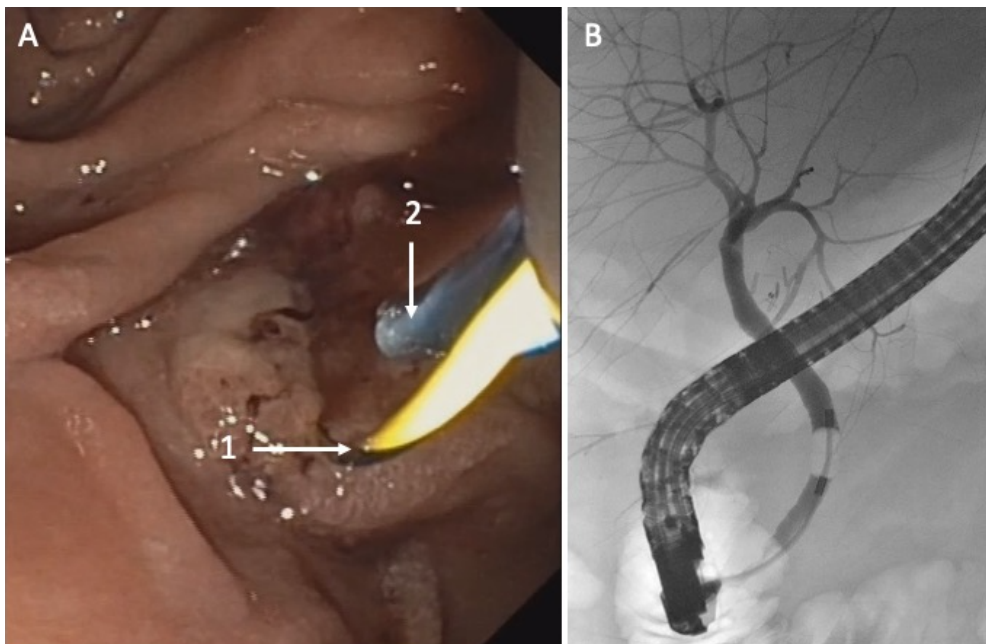


Abbildung 2: (A) Mit einem Draht intubierte Papilla Vateri sowie ERC-Katheter; (B) Normalbefund eines Cholangiogramms der intra- und extrahepatischen Gallenwege mit einliegendem Ballonkatheter (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann)

1.4 Komplikationen

Aufgrund einer signifikanten Rate schwerwiegender Komplikationen muss die Indikation zur ERCP sehr streng gestellt werden. Schon der Entwickler dieser Technik sagte: „Die ERCP ist am gefährlichsten für diejenigen Patienten, die diese (ERCP) am wenigsten benötigen“ (Cotton, 2001).

Die Gesamtkomplikationsrate im Rahmen einer ERCP bewegt sich in verschiedenen nationalen und internationalen Studien zwischen 3% und 11% (Vavrecka A, Jancula L, Novotny I, 1994; Vandervoort *et al.*, 2002).

In einer großen prospektiven Studie, in welcher insgesamt 1177 ERCPs eingeschlossen wurden, betrug die Gesamtkomplikationsrate über 30 Tage sogar 15,9% (Christensen *et al.*, 2004).

Zu den Komplikationen einer ERCP zählen die Pankreatitis, die Cholangitis, Blutungen sowie Perforationen, welche im Folgenden weiter erläutert werden.

1.4.1 Post-ERCP-Pankreatitis

Die Entzündung des Pankreas nach einer ERCP wird als Post-ERCP-Pankreatitis bezeichnet. Diese ist definiert durch einen Anstieg der Lipase- oder Amylasewerte im Serum auf das Dreifache des Normwertes begleitet von therapiebedürftigen Schmerzen 24 Stunden nach der Untersuchung oder typischen bildmorphologischen Zeichen einer akuten Pankreatitis (Dumonceau *et al.*, 2010). In der Literatur werden deutlich variierende Zahlen zur Inzidenz angegeben. Fasst man diese Inzidenzen zusammen, so ergibt sich eine durchschnittliche Häufigkeit der Post-ERCP-Pankreatitis (PEP) von knapp 5 % (Zinsser *et al.*, 1999). Aufgrund der teils schwerwiegenden klinischen Verläufe wurden in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie (ESGE) zur Prophylaxe der Post-ERCP-Pankreatitis verschiedene Risikofaktoren definiert.

Hierzu zählen unter anderem niedrige Untersuchungszahl von Untersucher und Einrichtung und eine hohe Zahl an Kontrastmittelinjektionen in den Pankreasgang (Dumonceau *et al.*, 2010). Die patientenbezogenen Risiken konnten wie in Tabelle 2 zusammengefasst werden (Freeman, 2003).

Tabelle 2 Patientenbezogene Risiken für eine Post-ERCP-Pankreatitis nach Freeman

| Risikofaktoren für die Entwicklung einer PEP |
|---|
| Dysfunktion des Sphinkter Oddi |
| Patient < 70 Jahre |
| PEP in vorherigen Untersuchungen |
| Normwertiges Serum-Bilirubin |
| Weibliches Geschlecht |

(Freeman, 2003)

Prophylaxe der Pankreatitis

Neben der Vermeidung der oben aufgeführten Risikofaktoren ist immer wieder nach weiteren Möglichkeiten der Prävention der PEP gesucht worden. Verschiedene therapeutische Ansätze sind in Diskussion. Die Gabe eines Nichtsteroidalen Antirheumatikums (NSAR) senkt die Wahrscheinlichkeit einer PEP (beispielsweise die rektale Applikation von 100 mg Diclofenac unmittelbar vor oder nach der ERCP). Die Implantation eines Pankreasstent zur Pankreatitisprophylaxe wird bei Patienten mit hohem Pankreatitisrisiko nach wiederholt unbeabsichtigten Pankreaskontrastierungen und nach Papillendilatation empfohlen (Dumonceau *et al.*, 2010).

Eine generelle Prophylaxe durch Antibiotikagabe wird nicht empfohlen, da sie bezüglich einer Reduzierung des Risikos durch Daten nicht gestützt werden kann (Jafri *et al.*, 2009).

1.4.2 Cholangitis

Unter einer Cholangitis versteht man eine bakterielle Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Als Ursache liegt meist ein Abflusshindernis zugrunde. In bis zu 90% der Fälle ist die Cholangitis durch Konkrementen (50%) wie auch benigne (30 %) und maligne Strikturen (10%) bedingt. Die bakterielle Besiedlung erfolgt in der Regel vom Duodenum aus. Das Risiko einer Cholangitis nach ERCP beträgt 0,13-3% (Uradomo, Lustberg and Darwin, 2006; Dumonceau *et al.*, 2012).

Oberbauchschmerz, Fieber und Ikterus sind als Charcot-Trias die Leitsymptome und treten in ca. 90% der Fälle auf (Koop, 2013).

Diagnostische Maßnahmen wie ERCP oder perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) lösen ca. 5% aller Cholangitiden aus (Koop, 2013). Dabei

stellen Stenosen der extrahepatischen Gallenwege, welche technisch nicht suffizient drainiert werden können, ein besonderes Infektionsrisiko dar. Insgesamt ist das Risiko einer Post-ERCP-Cholangitis bei normalen anatomischen Verhältnissen deutlich geringer als das der Pankreatitis.

Bei Risikopatienten mit inkomplett drainiertem Gallengangssystem ist folglich eine Antibiotikaprophylaxe aufgrund der aus dem Duodenum aszendierenden Infektionen ratsam. Zu diesen Erkrankungen zählen die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Zustand nach Lebertransplantation, zystischen Anomalien der Gallenwege oder Stenosen durch hilusnahe Tumore (Cotton PB, Connor P, 2008).

1.4.3 Blutung

Starke arterielle Blutungen nach ERCP sind selten. Die Häufigkeit therapiebedürftiger Blutungen wird in der Literatur mit < 1 % angegeben. Arterielle Gefäße finden sich am Dach der Papilla vateri und dem distalen Anteil des Ductus choledochus. Kleine Blutungen sistieren häufig spontan. Andernfalls muss eine endoskopische Intervention mittels Unterspritzung, Clipapplikation oder Stentimplantation erfolgen. Genügt das nicht, sollte ein interventionelles angiologisches oder ein chirurgisches Vorgehen in Betracht gezogen werden. Ein erhöhtes Risiko für eine stärkere Blutung besteht bei tumorösen Veränderungen, bei denen es auch spontan zu Blutungen kommen kann. (Keymeling M, Kohler B, 2012).

1.4.4 Perforation

Eine Perforation kann instrumentell durch das Endoskop oder durch die Papillotomie verursacht werden. Letzteres ist häufiger. Hierfür liegt das Risiko in verschiedenen Publikationen zwischen 0,35 % und maximal 2,1 % (Cotton *et al.*, 1991; Enns *et al.*, 2002). Die Prognose des Patienten nach Perforation hängt wesentlich von der Zeit des Handels ab. Ein frühes Erkennen und ein schnelles Einleiten der individuell sinnvollen Maßnahmen sind essenziell.

Zu den Perforationszeichen während der Intervention zählen neben der endoskopisch sichtbaren Perforation, freie Luft im Röntgenbild und paraduktales Kontrastmittel.

Nach der Untersuchung kann der Patient über starke Schmerzen klagen. Bisweilen fällt in der körperlichen Untersuchung ein Trommelbauch auf.

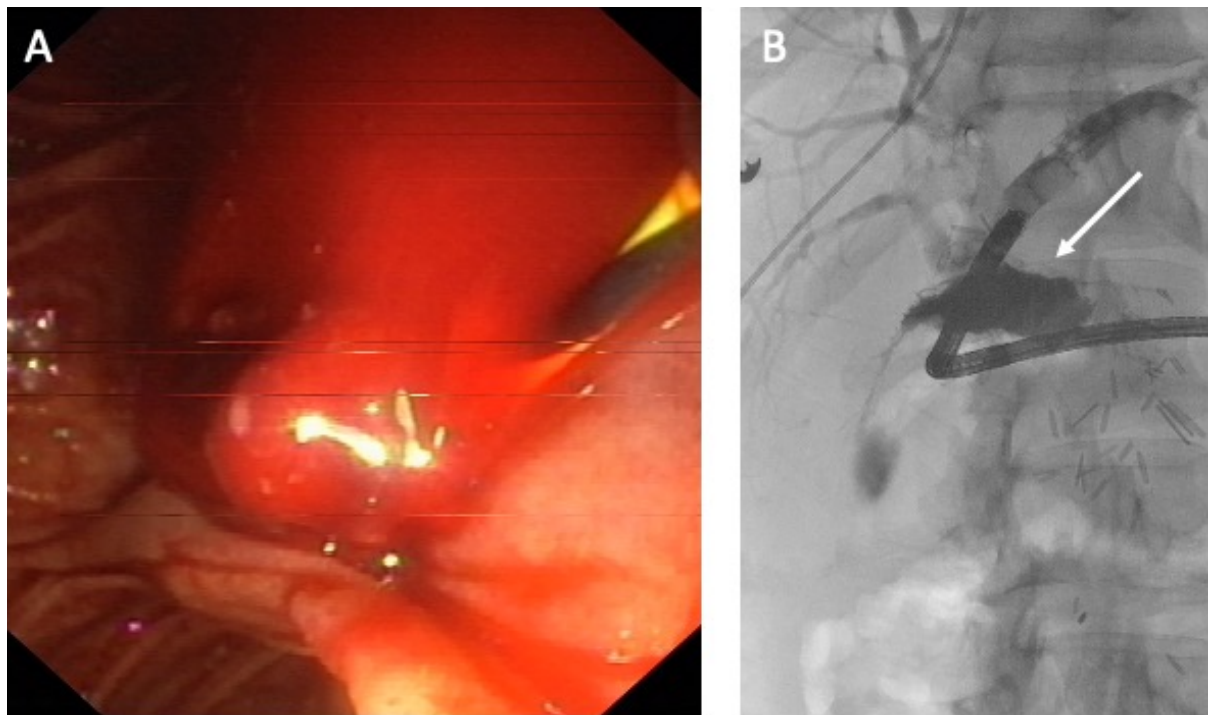


Abbildung 3: Komplikationen der ERCP; (A) Akute Blutung aus dem Papillendach; (B) Großlumige Perforation einer biliodigestiven Anastomose nach Ballondilatation, Pfeil zeigt paraduktales Kontrastmittel (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann)

1.5 Spezielle Erkrankungen der Gallenwege

1.5.1 Cholelithiasis

Das Leiden an einer Cholelithiasis (zu deutsch: Gallensteine) ist eine Volkskrankheit. In den entwickelten Ländern haben etwa 10% der Erwachsenen und 20% der Menschen > 65 Jahre Gallensteine (Navaneethan *et al.*, 2015).

In den westlichen Industriestaaten wird in 35-60% eine akute Pankreatitis durch Gallensteine ausgelöst. Frauen sind dabei häufiger betroffen als Männer bei mit dem Lebensalter steigender Inzidenz (Lankisch *et al.*, 2002; Yadav and Lowenfels, 2006; Frey *et al.*, 2006; Van Geenen *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2013).

Die meisten Konkremeute sitzen dabei in der Gallenblase (Cholezystolithiasis). Sie entstehen durch ein Ungleichgewicht löslicher und fester Stoffe in der Gallenflüssigkeit. Seit 2010 wurden bei 20% bis 30% der Erwachsenen in den entwickelten Ländern eine Gallensteinerkrankung diagnostiziert (Li and Gao, 2019).

Eine Cholelithiasis kann lange asymptomatisch bleiben. Es kann aber auch zu einer Entzündung der Gallenblase oder zu einem Abgang eines oder mehrere Konkremeute in das Gallengangssystem kommen. Die Betroffenen leiden dann an kolikartigen Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Ikterus oder Fieber.

Konkremente werden in der Regel nach Papillotomie mit einem sogenannten Dormia-Körbchen über die Papille entfernt. Bei größeren Konkrementen > 10 mm ist zuvor eine mechanische Lithotripsie, also eine Zertrümmerung, nötig. Hierbei wird durch Kraft von außen auf ein verstärktes Körbchen der gefangene Stein fragmentiert.

Impaktierte Konkremeute oder intraduktale Steine in der Peripherie der extrahepatischen Gallenwege lassen sich auf diesem konventionellen Weg nicht therapieren.

Hierbei steht aber mit der direkten oder modularen Cholangioskopie seit einigen Jahren ein modernes Diagnostik- und Therapieverfahren zur Verfügung. Auf die Cholangioskopie wird im Detail in Abschnitt 1.6 eingegangen.

1.5.2 Gallengangsstrikturen

Aus einer chronischen, lange unentdeckt bleibenden Entzündung der Gallenblase bzw. der Gallenwege können sich Tumore entwickeln. So erkrankten beispielsweise Patienten mit einer PSC während ihres Lebens mit einer Inzidenz von 15% an einem Cholangiozelluläres Karzinom (CCC). Bis zu 30% entwickeln ein CCC innerhalb eines Jahres nach Diagnose der PSC. Auch die Cholelithiasis gilt als Risikofaktor für die Entwicklung eines CCC. Dabei wird postuliert, dass der mechanische Entzündungsreiz das Entartungsrisiko erhöht (Labib, Goodchild and Pereira, 2019).

Tumore des Gallensystems wachsen nur sehr langsam und werden häufig erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt, sodass dann eine kurative Therapie nur noch sehr selten möglich ist.

Bei Stenosen kann ebenfalls therapeutisch gehandelt werden, indem eine Dilatation mit einem Ballon eventuell in Kombination mit einer Stentimplantation erfolgt. Zur Materialgewinnung bei diagnostischen Eingriffen dient klassischerweise die Bürstenzytologie wie auch die intraduktale Biopsie. Beide Methoden weisen lediglich eine geringe Sensitivität und Spezifität auf (Navaneethan *et al.*, 2015).

Auch für die weitere Differenzierung und Therapie von Gallengangsstrikturen steht mittlerweile die Cholangioskopie zur Verfügung.

1.6 Cholangioskopie

Bei der Cholangioskopie erfolgt eine direkte endoskopische Visualisierung der extrahepatischen und, falls indiziert und technisch umsetzbar, auch der intrahepatischen Gallenwege.

Die anfänglichen Versuche Gallen- und Pankreasgänge optisch zu inspizieren, scheiterten häufig wegen technischer Probleme. Die ersten Geräte waren einerseits sehr brüchig und schwer zu bedienen und andererseits sehr teuer.

Mit der Entwicklung der Mother-Baby-Technik im Jahr 1976 gelang eine Darstellung auch der peripher gelegenen Gallengangsabschnitte. Dabei wird über das größere Duodenoskop („Mother“) ein kleineres, sehr dünnes Cholangioskop („Baby“) transpapillär eingeführt. So wurde die direkte Visualisierung der extra- und intrahepatischen Gallengänge ermöglicht (Classen, Tytgat and Lightdale, 2003).

Aktuell stehen für die perorale Cholangioskopie (POC) drei grundsätzliche Verfahren zur Verfügung:

1. Perorale, direkte Cholangioskopie
2. Dual-Operator Cholangioskopie in Mother-Baby-Technik
3. Single-Operator Cholangioskopie in Mother-Baby-Technik

Dabei hat sich in den letzten Jahren an hochspezialisierten Zentren die Single-Operator Cholangioskopie (SOC) durchgesetzt.

Die Anforderungen an solche Verfahren sind hoch. Die Interventionen sollten möglichst schnell und risikoarm bei bestmöglicher Aussagekraft sein. Große Freiheitsgrade der Angulation sind hilfreich und in einem Notfall sollten Systeme auch von einem Operateur allein benutzbar sein.

1.6.1 Single-Operator Cholangioskopie

Das erste System der SOC wurde 2005 von Boston Scientific als SpyGlass Direct Visualization System (SGDVS) als fiberoptisches Instrument präsentiert (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA). Seit 2015 ist eine digitale Version, das SpyGlass DS (Digital Simple) (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), nunmehr in der zweiten Generation auf dem Markt verfügbar.

Bei der SOC mit dem SpyGlass handelt es sich um eine innovative Methode zur Darstellung und Therapie biliopankreatischer Pathologien. Das dünne Einmal-Cholangioskop wird in der bereits bekannten Mother-Baby-Technik am Handstück des Duodenoskopes befestigt und anschließend durch nur einen Untersucher über den Arbeitskanal des Duodenoskopes bis in das Zielareal in den Gallenwegen oder im Pankreasgang eingebracht.

Das SOC-Cholangioskop besitzt eine Lichtquelle und einen Digitalchip sowie zwei kleine Spülkanäle, die die Sicht in den Gallenwegen erheblich verbessern. Zusätzlich beinhaltet es einen unabhängigen Arbeitskanal über den kleine Biopsiezangen und ausgewählte therapeutische Instrumente vorgebracht werden können.

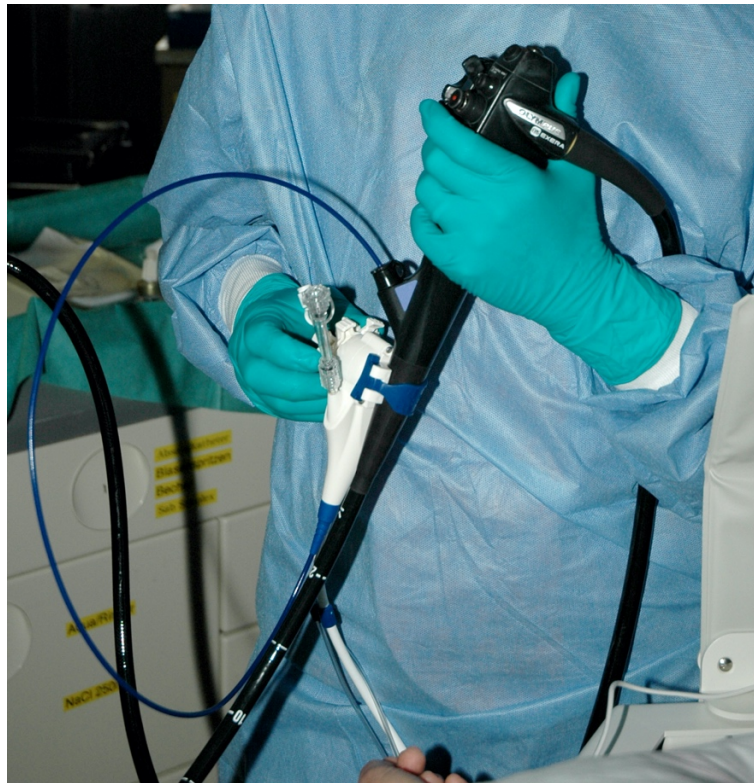


Abbildung 4: Sicht auf ein SOC-Cholangioskop während eines Eingriffs (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann)

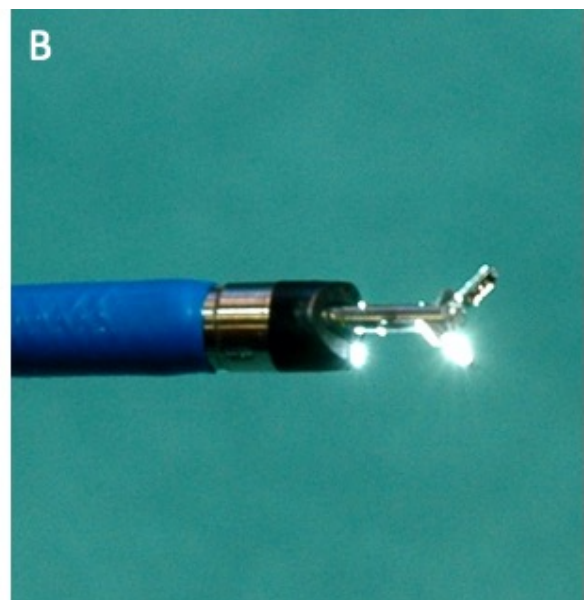
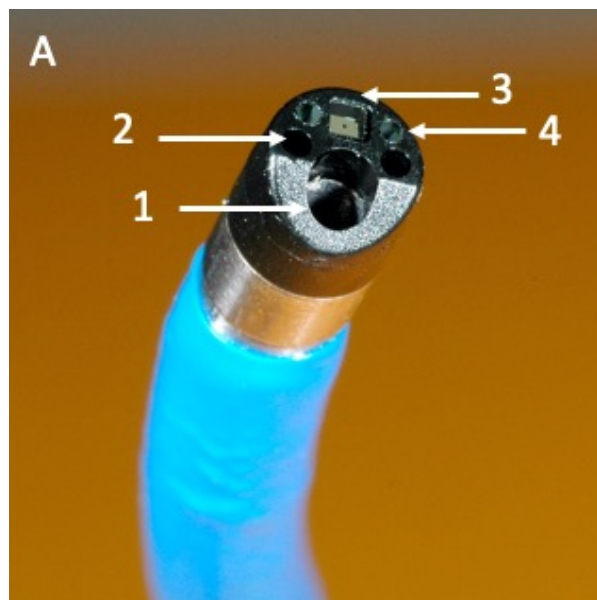


Abbildung 5: (A) SpyGlass DS II, 1: Arbeitskanal, 2: Spülkanal, 3: Digitalchip, 4: Lichtquelle; (B) Biopsiezange, Spybite, eingeführt über den Arbeitskanal (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann)

1.6.2 Indikationen der Cholangioskopie

Die Indikationen zur Durchführung einer Cholangioskopie sind zahlreich. Neben der makroskopischen Einschätzung unklarer Veränderungen der extra- und intrahepatischen Gallenwege lassen sich unter cholangioskopischer Kontrolle gezielte Biopsien biliärer Strikturen gewinnen. Neovaskularisationen, eine unregelmäßige konturierte Oberfläche und Kontaktblutungen können auf ein malignes Geschehen hinweisen. Im Gegensatz zur herkömmlichen Cholangiographie mit Bürstenzytologie weist die direkte Visualisierung und Einschätzung des Untersuchers der Gallengänge mit der Cholangioskopie eine signifikant höhere Sensitivität und Spezifität auf (Tischendorf *et al.*, 2007; Boberg *et al.*, 2006; Furmanczyk, Grieco and Agoff, 2005; Ponsioen *et al.*, 1999).

Des Weiteren werden Cholangioskopien auch zur Tumorthherapie eingesetzt, beispielsweise in Kombination mit Radiofrequenzablation oder Photodynamischer Therapie. Auch der Zugang zu komplexen biliären Strikturen über diese Verfahren ist möglich.

Eine intraduktale Steindiagnostik oder auch ein Ausschluss von Konkrementen sind mögliche Ziele. Biliäre Konkremeente können nun mittels intraduktaler elektrohydraulischer Lithotripsie (EHL) oder Laserlithotripsie unter direkter Visualisierung zerkleinert und nachfolgend auf konventionellem Weg entfernt werden. Tabelle 3 fasst die diagnostischen und therapeutischen Einsatzmöglichkeiten der SOC im hepatobiliären System zusammen.

Tabelle 3 Indikationsspektrum der Single-Operator Cholangioskopie

| Diagnostisch | Therapeutisch |
|---|--|
| Unklare Füllungsdefekte/ Strikturen | Management refraktärer Steine (EHL/ Laser) |
| Gezielte Biopsie verdächtiger Strukturen | Gezielte Tumorthherapie (Photodynamik) |
| Staging intraduktaler Tumore | Zugang zu komplexen biliären Strukturen |
| Intraduktale Steindiagnostik/ Ausschluss von Restkonkrementen | |

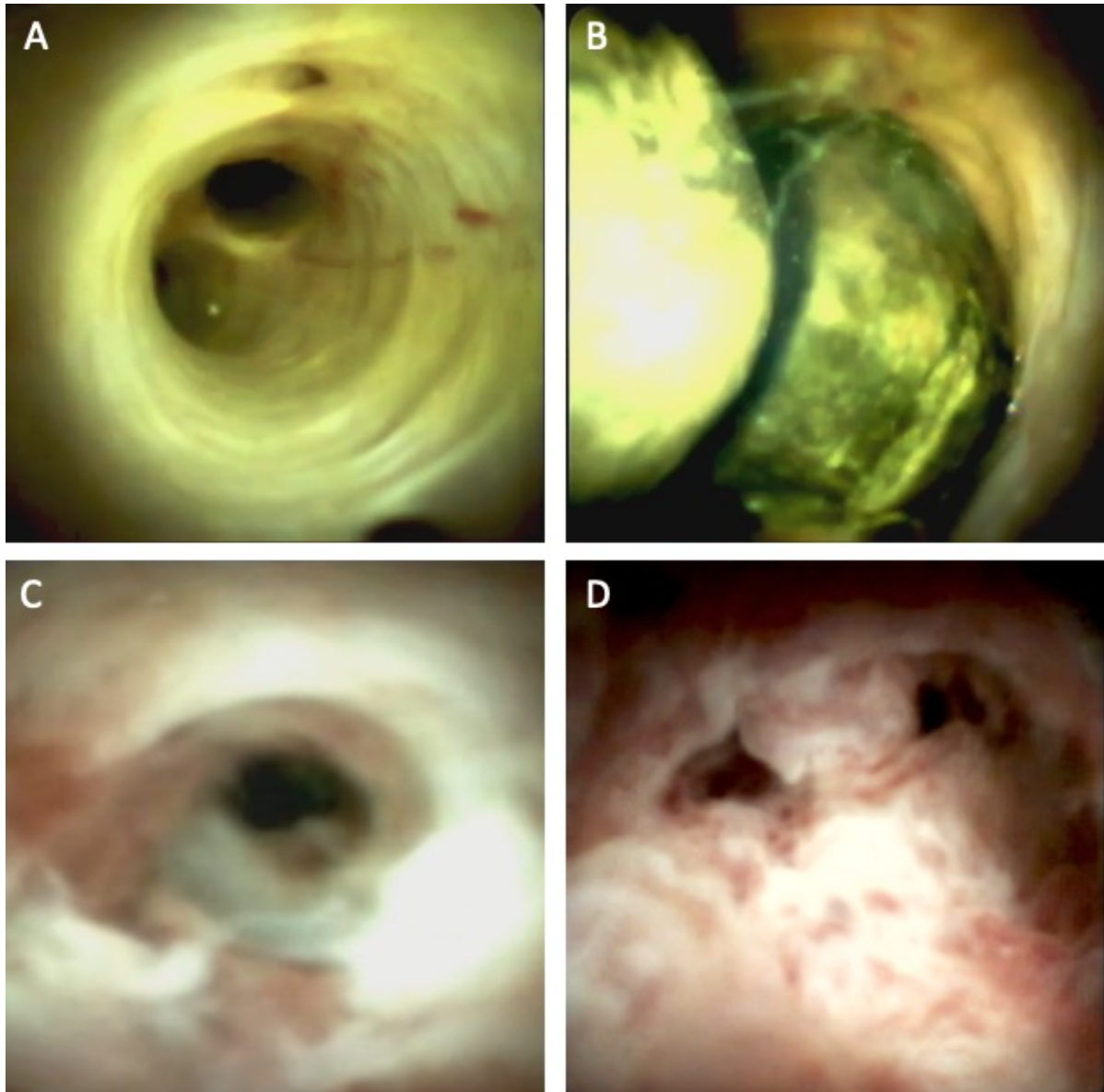


Abbildung 6: Klinische Beispiele der Single-Operator Cholangioskopie; (A) Normalbefund mit Blick auf die Hepatikusgabel, (B) Lumenverschießende, intraduktale Konkrementen, (C) Narbige Verziehungen mit diffusem Erythem bei primär sklerosierender Cholangitis, (D) Hochgradige, maligne Stenose der Hepatikusgabel bei einem Klatskin-Tumor (Bilder: Prof. Dr. M. Ellrichmann)

Der klinische Stellenwert der Cholangioskopie wurde bisher nur in kleinen Fallserien oder in multizentrischen Ansätzen ohne Hinzuziehung eines Vergleichskollektives evaluiert. In einer retrospektiven multizentrischen Analyse an sieben deutschen Kliniken wurden 205 Patienten mit insgesamt 250 Cholangioskopien, somit lediglich durchschnittlich 36 Untersuchungen pro Zentrum, eingeschlossen.

Die Indikationen verteilten sich dabei in 64,4 % der Fälle auf große Gallengangssteine und in 45,4 % auf die Differenzierung von Gallengangsstenosen. Bei 11,7 % der

Patienten wurde eine Kombination aus Steinen und Stenosen diagnostiziert, bei 0,5 % zeigt sich eine Leckage des extrahepatischen Gallengangssystems (Turowski *et al.*, 2018).

1.7 Ziel dieser Studie

Ziel dieser retrospektiven, monozentrischen Studie an einem universitären Maximalversorger war es, den diagnostischen und therapeutischen Stellenwert der Single-Operator Cholangioskopie im Vergleich zu einer Kohorte der konventionellen ERCP zu evaluieren.

Insbesondere sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Bei welchen Indikationen wird die SOC eingesetzt?
- Wie hoch ist die Erfolgsrate von diagnostischen und therapeutischen Eingriffen mithilfe der SOC im Vergleich zum Standardverfahren der ERCP?
- Wie hoch sind die jeweiligen Komplikationsraten?

2. Material und Methoden

2.1 Studiensynopsis

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie an einem universitären Maximalversorger wurden Patienten, die im Rahmen der klinischen Routineversorgung eine ERCP mit und ohne begleitende SOC erhielten, bezüglich des präinterventionellen Indikationsspektrums, der periinterventionellen Therapieverfahren sowie des postinterventionellen Verlaufs evaluiert. Als zentrale Endpunkte wurden der klinische und technische Therapieerfolg definiert.

Vor Beginn der Studie erfolgte eine positive Bewertung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel, A 437/19.

Folgende Zentren waren an der Datenerhebung beteiligt:

- Interdisziplinäre Endoskopie der Klinik für Innere Medizin 1
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

2.2 Patientenkollektiv

Für diese retrospektive Auswertung wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen November 2012 und Februar 2019 in der Interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, eine ERCP zur Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen erhielten.

Die beiden Vergleichsgruppen wurden wie folgt definiert:

- Gruppe 1 = Untersuchungskollektiv: SOC in Kombination mit ERCP
(SOC/ERCP, kurz SOC)
- Gruppe 2 = Vergleichskollektiv: konventionelle ERCP (cERCP).

Das Untersuchungskollektiv (Gruppe 1) umfasste Patienten, die zusätzlich zur indizierten ERCP eine SOC erhielten. Da es sich um eine retrospektive

Datenerhebung handelt, war die Indikation zur SOC vollständig unabhängig von einer möglichen Studienteilnahme, ausschließlich nach Maßgabe des Untersuchers gestellt worden.

Zusätzlich wurde ein Vergleichskollektiv (Gruppe 2) definiert, das vor Verfügbarkeit der SOC bei identischen Indikationen lediglich eine konventionelle ERCP erhielt.

Die Rekrutierung des Vergleichskollektivs erfolgte durch eine zufällige Patientenauswahl rückwärts ab dem Tag vor der ersten Durchführung einer SOC am Campus Kiel bis eine vergleichbare Anzahl an Eingriffen erreicht wurde.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert.

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen in die Studie wurden Untersuchungen, die am UKSH, Campus Kiel, durchgeführt wurden. Die Indikation zur cERCP und SOC musste unabhängig gestellt worden sein. Alle Patienten wiesen einen Gesundheitszustand nach ASA-Klassifikation < 3 auf. Zur Reduktion eines möglichen Untersucherbias wurden nur ERCPs evaluiert, die durch die beiden Untersucher Herrn Prof. Dr. med. Alexander Arlt und Herrn Prof. Dr. med. Mark Ellrichmann durchgeführt wurden. Bei allen Eingriffen lag im Rahmen der klinischen Routineversorgung eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten oder des gesetzlichen Betreuers vor.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten und Interventionen, bei denen die Einschlusskriterien inkomplett oder gar nicht erfüllt wurden.

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung beider Gruppen wurde mit dem Dokumentationssystem der Interdisziplinären Endoskopie ClinWinData (E&L, Erlangen, Deutschland) sowie dem Klinikinformationssystem Orbis (Dedalus, DH Healthcare, Bonn, Deutschland) durchgeführt. Dabei erfolgte primär eine Abfrage der Untersuchungen der cERCP und SOC über die Kennziffern der internen Leistungsverrechnung in ClinWinData in den betreffenden Zeiträumen, die entsprechende Patientenliste wurde dann durch klinische Daten und Abrechnungsdaten aus dem Klinikinformationssystem Orbis ergänzt. Der Abfragezeitraum lag zwischen November 2012 und Februar 2019.

Anhand der genannten Datenquellen wurde folgende klinische Auswertungskriterien erhoben:

Präinterventionell:

- Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht)
- Klinische Symptomatik
- Indikation
- Laborwerte

Periinterventionell:

- Art der Intervention oder Diagnostik
- Erst- oder Wiederholungseingriff
- Periinterventionelle Pankreatitisprophylaxe bzw. Antibiotikaprophylaxe
- Erfolg des Eingriffs technisch und klinisch
- Anzahl der Sitzungen bis Therapieerfolg

Postinterventionell

- Postinterventionelle Komplikationen
- Therapieverlauf
- Histopathologische Aufarbeitung, überarbeitete Wien-Klassifikation, abschließende Diagnose

2.4 Prozedur und Qualitätssicherung der ERCP

Das Vorgehen in der Endoskopie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) entspricht den Qualitätsanforderungen der S2k-Leitlinie „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ (AWMF Register Nr. 021–022).

Vor Beginn der Intervention lag in allen Fällen eine schriftliche Aufklärung zur geplanten Prozedur vor.

Alle Untersuchungen erfolgten in Sedierung des Patienten mit fraktionierter, intravenöser Gabe von einprozentigem Propofol, eventuell in Kombination mit Midazolam in Abhängigkeit des individuellen Patientenbedarfs. Während des Eingriffs erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter.

Die verwendeten Duodenoskope gehören zu folgenden Geräten: Fa. Olympus, TJF 160er, 180er, 190er-Serie, Olympus, Japan.

Zu Beginn der ERCP wurden die Papilla vateri und das extrahepatische Gallengangssystem mit einem Katheter und Führungsdraht sondiert und anschließend mit Kontrastmittel unter Durchleuchtung kontrastiert.

Das weitere Vorgehen erfolgt individuell abgestimmt auf die pathoanatomischen Gegebenheiten des jeweiligen Patienten, daher werden die beiden Hauptindikationen der ERCP, Steinextraktion und Differenzierung biliärer Strikturen, nur kurz skizziert, um ein Verständnis für den Untersuchungsablauf und das verwendete Verbrauchsmaterial zu erreichen. Nach Maßgabe des Untersuchers erfolgte in Abhängigkeit des individuellen Risikos eine periinterventionelle Pankreatitisprophylaxe.

2.4.1 Choledocholithiasis, konventionelle Therapie

Nach Intubation der extrahepatischen Gallenwege und Nachweis eines oder mehrerer intraduktaler Konkremeente erfolgte eine Papillotomie mit drahtgeführtem Papillotom. Anschließend wurden die Konkremeente mit einem Steinextraktionskörbchen (Dormia-Körbchen, Firma Medwork, Höchststadt/Aisch) oder einem Ballonkatheter aus dem Gallengangssystem (Extractor, Boston Scientific, Malborough, MA, USA) entfernt. Bei großen Konkremeenten war vor Extraktion eine mechanische Lithotripsie notwendig (Lithotriptor, Rotacrush, Firma Medwork, Höchststadt/Aisch) in Kombination mit einer Dilatation des Papillenbereiches (Dilatationsballon, Hurricane Ballon 4-8 mm, Boston Scientific, Malborough, MA, USA). Bei gegebener Indikation wurde zur Sicherung des Abflusses oder zur Blutungsprophylaxe aus dem Papillenbereich eine Kunststoffprothese in das extrahepatische Gallengangssystem eingebracht (DHC-Plastikstent, Länge zwischen 7 und 15 cm, Durchmesser 7 – 10 Fr, Boston Scientific, Malborough, MA, USA).

Konkremente, die eine größere technische Herausforderung bei der Bergung stellen, werden als komplex bezeichnet. Die ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) bezeichnete solche Steine als komplex, die entweder größer als 15mm sind oder eine festere Konsistenz aufweisen. Auch Konkremeente besonderer Form wie beispielsweise Quader werden als komplex aufgeführt. Ferner spielen auch die Anzahl an Konkremeenten und ihre Lokalisation eine entscheidende Rolle. Multiple Steine und

auch intrahepatisch gelegene werden zu den komplexen Gallensteinen gezählt (Manes *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2007).

2.4.2 Biliäre Stenose, konventionelle Diagnostik und Therapie

Der Zugang zum Gallengangssystem erfolgte auch bei Verdacht auf biliäre Strikturen wie im vorherigen Abschnitt beschrieben. Zur histologischen Differenzierung wurde entlang eines Führungsdrahtes (Jagwire, 0.035`, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) eine Bürste in die Striktur eingebracht und so durch Bewegungen innerhalb des Zielareals Zellmaterial ausgelöst (Zytologiebürste Rx Cyt Brush, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA). Bei Stenosen im distalen Drittel des Ductus choledochus erfolgte eine Biopsienahme unter Durchleuchtung mit einer konventionellen Biopsiezange (Radial Jaw Biopsy Forceps, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA).

2.4.3 Single-Operator-Cholangioskopie

Der Primärzugang in das extrahepatische Gallengangssystem erfolgte im Rahmen der klassischen ERCP-Technik. Bei entsprechender Indikation wurde nach Maßgabe des Untersuchers zusätzlich die Technik der SOC eingesetzt. Ausschließlich verwendet wurden hierzu die Einmalcholangioskope der Firma Boston Scientific (SpyGlassDS oder SpyGlassDS II, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), als bisher einzige auf dem Markt verfügbare Variante.

Die SOC geschah hierbei unter Verwendung der Mother-Baby-Technik, wobei der Vorschub der Instrumente über den Arbeitskanal des Spyscopes erfolgt. Die Intubation wird nach Maßgabe des Untersuchers entweder frei oder drahtgeführt vorgenommen. Da die Intubation unter Sicht durchgeführt wurde, konnten die Gallenwege, soweit bei Stenosen möglich, bis in die intrahepatischen Äste eingesehen werden. So war ein gezieltes, individuell abgestimmtes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen möglich.

Bei großen Konkrementen wurde unter cholangioskopischer Kontrolle eine elektrohydraulische Lithotripsie durchgeführt (EHL-Sonde 3, 3Fr Durchmesser, Länge 3000 mm, Firma Walz Elektronik, Rohrdorf) mit anschließender Bergung der Fragmente in konventioneller Technik.

Biopsien wurden mithilfe einer Zange, der Spybite oder Spybite max (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), ebenfalls unter Sicht entnommen, wobei mindestens 6 Proben aus dem Zielareal asserviert wurden.

2.4.4 Klinisches Follow-up

Die Patienten wurden nach der endoskopischen Intervention stationär aufgenommen. Nach Maßgabe des verantwortlichen Arztes auf der Station erfolgte eine Blutentnahme am Folgetag des Eingriffs sowie eine klinische Beurteilung im Verlauf des stationären Aufenthaltes. Etwaige Komplikationen wurden behandelt und die Patienten individuell abgestimmt nach Rekonvaleszenz aus der stationären Behandlung entlassen.

2.4.5 Komplikationsmanagement

Die „American Society for Gastrointestinal Endoscopy“ (ASGE) hat die Komplikationen endoskopischer Interventionen in vier Schweregrade eingeteilt. Die genauen Differenzierungskriterien sind in der nachstehenden Tabelle 4 aufgelistet (Cotton *et al.*, 2010).

Tabelle 4 Schweregrade der Komplikationen

| Konsequenz | Schweregrad | | | |
|---|-------------|---------|--------|-------|
| | Mild | Moderat | Schwer | Fatal |
| Prozedur abgebrochen (oder nicht gestartet) wegen eines unerwünschten Ereignisses | x | | | |
| Medizinische Konsultation nach Intervention | x | | | |
| Ungeplante anästhesiologische/ventilative Unterstützung, Endotracheale Intubation während Sedierung | | x | | |
| Ungeplante stationäre Aufnahme oder Verlängerung des Aufenthalts für ≤ 3 Nächte | x | | | |
| Ungeplante Aufnahme oder Verlängerung des Aufenthalts für 4-10 Nächte | | x | | |
| Ungeplante Aufnahme oder Verlängerung des Aufenthalts für > 10 Nächte | | | x | |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| Intensivmedizinische Aufnahme für 1 Nacht | | x | | |
| Intensivmedizinische Aufnahme für > 1 Nacht | | | x | |
| Transfusion | | x | | |
| Wiederholungseingriff wegen eines unerwünschten Ereignisses | | x | | |
| Interventionelle Radiologie wegen eines unerwünschten Ereignisses | | x | | |
| Interventionelle Behandlung für äußere Verletzungen | | x | | |
| Operation wegen eines unerwünschten Ereignisses | | | x | |
| Dauerhafte Beeinträchtigung (spezifisch) | | | x | |
| Tod | | | | x |

(Cotton, P. B. *et al.*, 2010)

2.5 Statistik

Die Berechnung der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristika und Behandlungsdetails erfolgte über Mittelwerte mit Standardabweichung. Der statistische Vergleich wurde über ungepaarte t-Testungen, respektive Fishers Exact-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von <0.05 festgesetzt. Die statistischen Auswertungen sowie grafischen Aufarbeitungen erfolgten mit der Software GraphPad Prism, Version 8.0 (GraphPad Software, San Diego, USA, lizenziert auf Prof. Dr. M. Ellrichmann) oder Microsoft Excel, Version 2021 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Im Folgenden werden nun zwei Patientengruppen genauer betrachtet und zunächst in Bezug auf die basalen Patientencharakteristika verglichen.

Die Patienten, die zusätzlich zur indizierten ERCP eine SOC erhielten, bilden das Untersuchungskollektiv (Gruppe 1). Das Vergleichskollektiv (Gruppe 2) umfasst die Patienten, die vor Verfügbarkeit der SOC bei identischen Indikationen lediglich eine konventionelle ERCP (cERCP) erhielten.

Insgesamt wurden 589 Untersuchungen an 354 Patienten in die retrospektive Analyse eingeschlossen.

Von diesen wurden im Zeitraum vom 04.09.2013 bis 26.02.2019 in der Interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, 191 Patienten mit insgesamt 290 Single-Operator Cholangioskopien in Kombination mit einer ERCP untersucht. Diese 191 Patienten verteilten sich auf 70 Frauen (36,6%) und 121 Männer (63,4%). Das Durchschnittsalter wurde mit $63,4 \pm 16,8$ Jahren berechnet, eine signifikante Altersdifferenz zwischen Männern und Frauen ließ sich im Untersuchungskollektiv nicht nachweisen ($p > 0,05$).

Im Vergleichskollektiv der cERCP wurden bei insgesamt 163 Patienten 299 cERCPs im Zeitraum vom 12.11.2012 bis 30.08.2013 monozentrisch in der genannten Abteilung durchgeführt. Diese 163 Patienten verteilten sich auf 74 Frauen (45,4%) und 89 Männer (54,6%) mit einem durchschnittlichen Alter über beide Geschlechter von $63,9 \pm 15,8$ Jahren ($p > 0,05$ für den Unterschied der Geschlechterverteilung Männer zu Frauen).

Zwischen dem Untersuchungs- und dem Vergleichskollektiv fand sich kein signifikanter Unterschied in der Alters- und Geschlechtsdistribution ($p > 0,05$).

Tabelle 5 Patientencharakteristika

| | Gesamt | SOC/ERCP | cERCP | p-Wert |
|--|---------------|-----------------|--------------|---------------|
| Patienten [N] (%) | 354 | 191 | 163 | |
| Alter [Jahre] (Mean±SD) | 63,6 ± 16,3 | 63,4 ± 16,8 | 63,9 ± 15,8 | ns |
| Geschlecht | | | | |
| weiblich [N] (%) | 144 (40,7) | 70 (36,6) | 74 (45,4) | ns |
| männlich [N] (%) | 210 (59,3) | 121 (63,4) | 89 (54,6) | ns |
| Anzahl an Untersuchungen [N] | 589 | 290 | 299 | ns |
| Untersuchung pro Patient [Quotient] | 1,66 | 1,51 | 1,83 | 0,005 |
| Mehrfachuntersuchungen [N] (%) | 235 | 99 (42,1) | 136 (57,9) | 0,005 |

ns: nicht signifikant

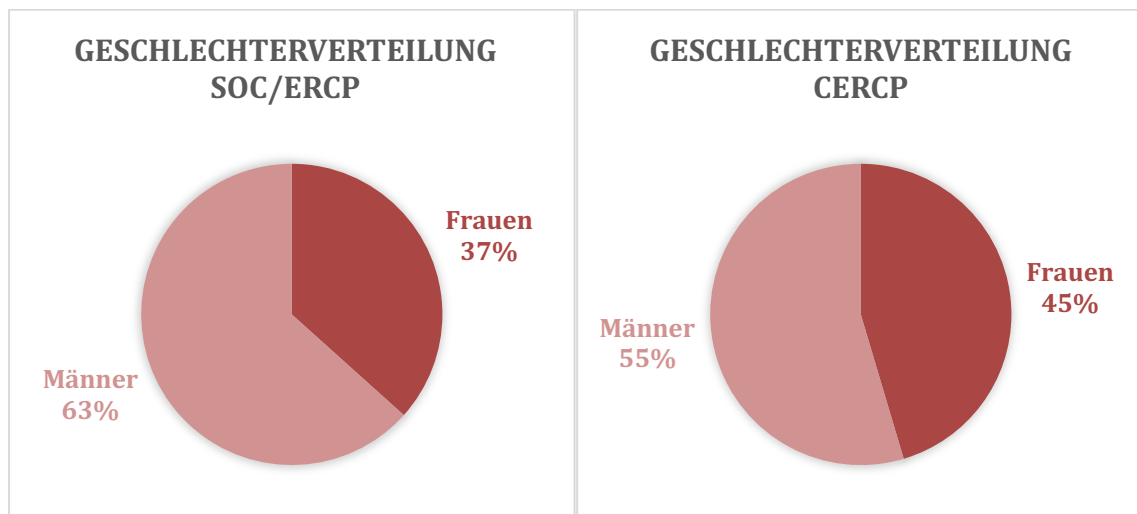


Abbildung 7: Geschlechterverteilung SOC/ERCP und cERCP

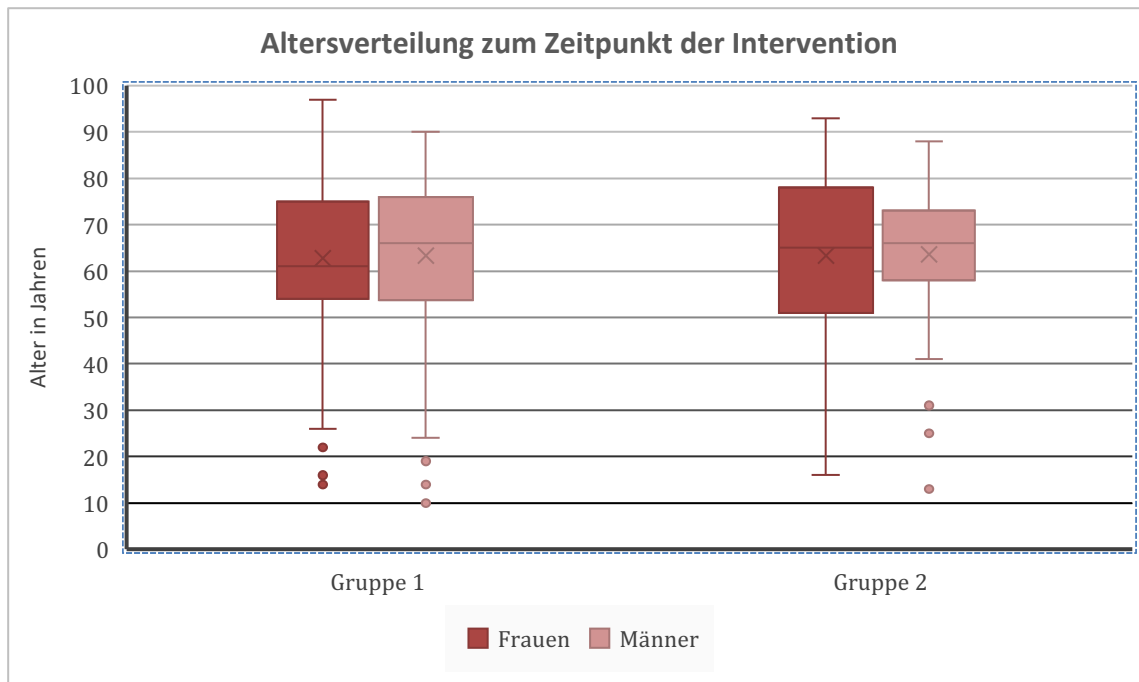


Abbildung 8: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Intervention

Durchschnittlich wurden im Gesamtkollektiv 1,66 Untersuchungen pro Patient bis zum definierten Therapieziel durchgeführt. In der SOC/ERCP-Gruppe betrug der Quotient 1,51, im Vergleichskollektiv war dieser Wert mit 1,83 signifikant höher ($p=0,005$). Somit wurden bei 42,1% der Patienten ($N=99$) in der SOC/ERCP-Gruppe Mehrfachuntersuchungen im Betrachtungszeitraum durchgeführt, sowie bei 57,9% der Patienten in der cERCP-Gruppe ($N=136$, $p=0,005$).

3.2 Intervention und Indikation

Die durchgeführten Untersuchungen beider Gruppen ließen sich nach therapeutischer, diagnostischer und kombinierter Intervention differenzieren.

In der SOC/ERCP-Gruppe gingen von insgesamt 290 Interventionen 189 auf eine therapeutische und 51 (17,6%) auf eine diagnostische Indikation zurück. In 50 Fällen wurde beidem nachgegangen (17,2%). 146 Interventionen wurden aufgrund von Konkrementen, 164 bei Stenosierung und 3 bei akuter Blutung vorgenommen. Eine Cholestase und Leckage waren in jeweils einem Fall ursächlich. In vier Fällen gab es weitere Indikationen.

In der Gruppe 2 wurden 299 Interventionen durchgeführt. Davon waren 276 therapeutischer und lediglich 4 (1,3%) diagnostischer Natur. In 19 Fällen war die Indikationen sowohl therapeutisch als auch diagnostisch. Konkrementen wurde 113-

mal nachgegangen. Ursache für den Eingriff waren ferner 182 Stenosen, 8 Leckagen, 7 Cholestasen, 2 Blutungen und 3 andere.

Die Gesamtzahl der Indikationen addiert sich aufgrund kombinierter Indikationen (meist Stenose und prästenotisches Konkrement) bei einzelnen Patienten (Tabelle 6) zu mehr als 100% des Basiswerts.

In der Verteilung der Interventionen zwischen dem Untersuchungs- und Vergleichskollektiv ließen sich signifikante Unterschiede (jeweils $p < 0,0001$) nachweisen. Unter dem Einsatz der SOC wurden signifikant häufiger rein diagnostische Interventionen, entweder singular oder in Kombination, im Vergleich zur cERCP durchgeführt.

Das Indikationsspektrum zeigte eine diskrete, aber signifikante Häufung von 50,3% in der SOC/ERCP-Gruppe für die Indikation der Choledocholithiasis ($p = 0,003$).

Tabelle 6 Verteilung der Interventionen und Indikation SOC/ERCP versus cERCP

| | Gesamt | SOC/ERCP | cERCP | p-Wert |
|---|---------------|-----------------|--------------|---------------|
| Intervention [N] | 589 | 290 | 299 | ns |
| Diagnostisch [N] (%) | 55 (9,3) | 51 (17,6) | 4 (1,3) | $<0,0001$ |
| Therapeutisch [N] (%) | 465 (78,9) | 189 (65,2) | 276 (92,3) | $<0,0001$ |
| Kombiniert [N] (%) | 69 (11,8) | 50 (17,2) | 19 (6,4) | $<0,0001$ |
| Indikation | | | | |
| Cholelithiasis [N] (%) | 259 (44) | 146 (50,3) | 113 (37,8) | 0,003 |
| Gallengangsstenose [N] (%) | 346 (58,7) | 164 (56,6) | 182 (60,9) | ns |
| Unklare Cholestase [N] (%) | 8 (1,4) | 1 (0,3) | 7 (2,3) | ns |
| Gallengangsleckage [N] (%) | 9 (1,5) | 1 (0,3) | 8 (2,7) | ns |
| Blutung [N] (%) | 5 (0,8) | 3 (1) | 2 (0,7) | ns |
| Sonstiges [N] (%) | 7 (1,2) | 4 (1,4) | 3 (1) | ns |
| Die Anzahl der Indikationen addiert sich zu $>100\%$ aufgrund von Kombinationsindikation bei einzelnen Patienten. | | | | |

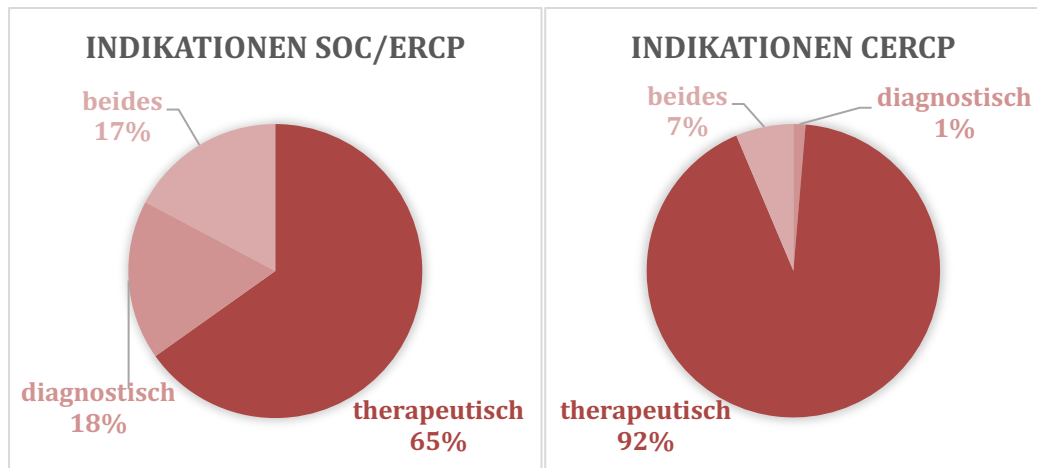


Abbildung 9: Indikationen SOC und cERCP

Postinterventionelle Stentimplantation

Im Untersuchungskollektiv wurde in 61,4% der Fälle (N = 178) postinterventionell ein Gallengangsstent implantiert, bei 38,3 % (N = 111) war die Indikation therapeutisch zur Überbrückung von Stenosen oder zur Sicherung des Abflusses bei residueller Choledocholithiasis, 23,1% der Stentimplantationen (N = 67) war prophylaktischer Natur zur Prävention einer zeitverzögerten Blutung nach Papillotomie (p= 0,03 im Vergleich zum cERCP-Kollektiv).

Demnach wurden bei 38,6% der Patienten (N = 112) in der SOC/ERCP-Gruppe postinterventionell keine Stents eingebracht.

In der Vergleichskohorte wurden 142 Gallengangsstents therapeutisch (47,5%) und 25 prophylaktisch (8,4%) implantiert. 132 cERCPs konnten ohne Stentimplantation durchgeführt werden (44,1%).

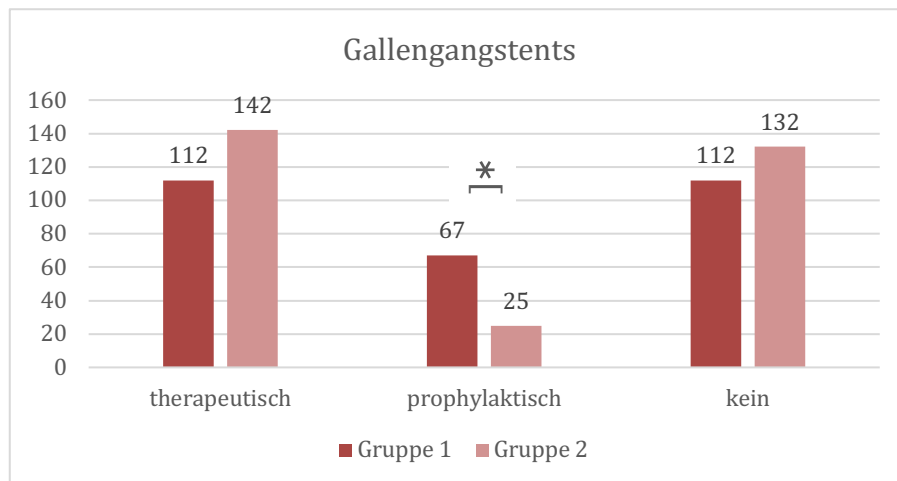


Abbildung 10: Gallengangstents

3.3 Komplikationen, Prophylaxe und Therapie

Insgesamt kam es in Gruppe 1 bei 69 Interventionen zu Komplikationen, was einer Gesamtkomplikationsrate von 23,71% entspricht. Es traten 21 unspezifische abdominellen Schmerzen, 9 Pankreatitiden, 6 Blutungen, 31 Infektionen oder fieberhafte Temperaturen und 6 andere auf, wobei es auch möglich ist, dass es zu zwei oder mehr Komplikationen im Zusammenhang mit nur einer Intervention kam. Zu Blutungen kam es lediglich im Zusammenhang mit einer Steintherapie.

In Gruppe 2 zeigten sich in 64 (21,40%) Fällen Komplikationen. 16 Patienten klagten über abdominelle Beschwerden. Zu einer Pankreatitis kam es in 11 und zur Blutung in 13 Fällen. Zu erhöhten Temperaturen im Rahmen von Fieber oder zu einer Infektion im Allgemeinen kam es nach 23 Eingriffen.

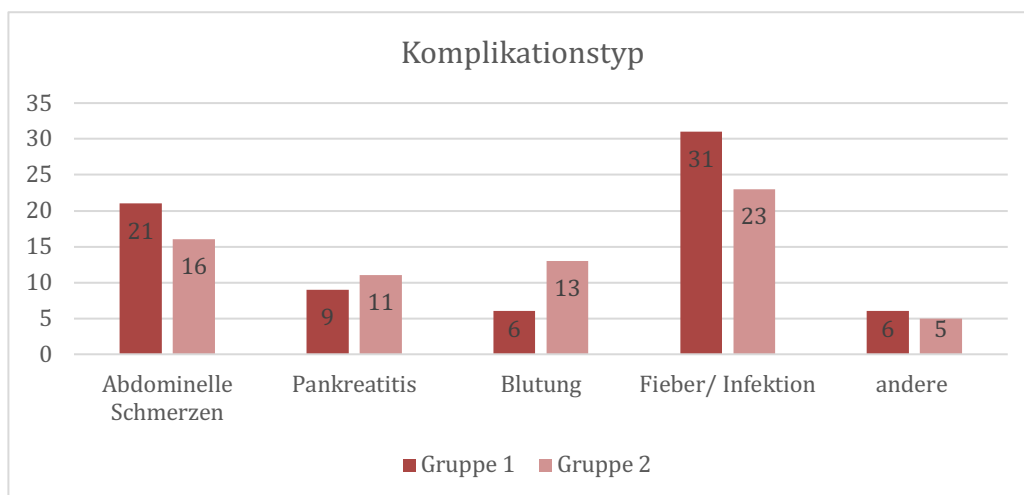


Abbildung 11: Komplikationstyp

Von den 69 Fällen, in denen es nach SOC zu einem unerwünschten Ereignis kam, wurden nach der ASGE 60 (87%) als mild, 7 (10%) als moderat und 2 (3%) als schwer eingestuft. In Gruppe 2 wurde nach Interventionen 57 (89%) milde, 5 (8%) moderate und ebenfalls 2 (3%) schwere negative Ereignisse beobachtet. Zu fatalen Folgen kam es in keiner Patientengruppe.

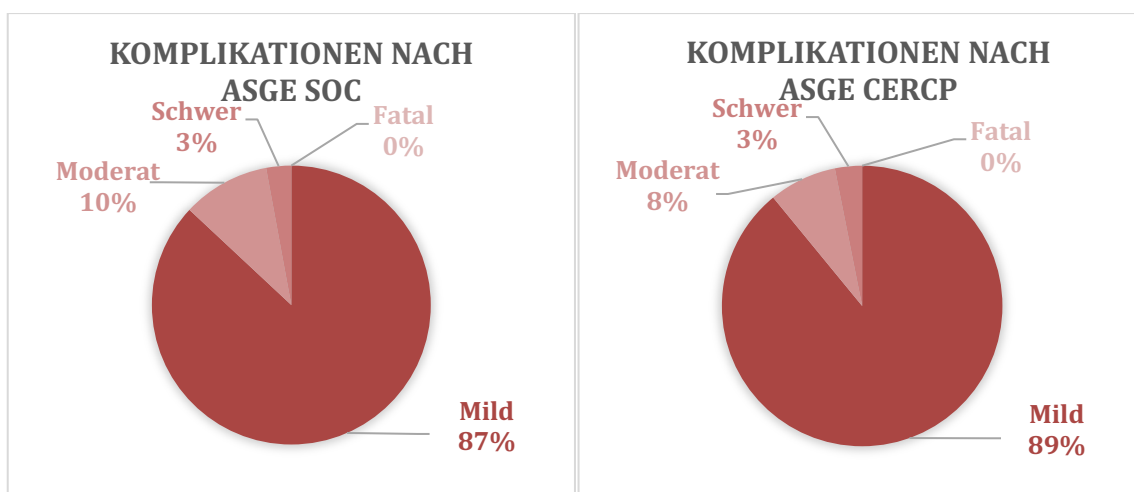


Abbildung 12: Komplikationen nach ASGE

Die Therapie der Komplikationen wurde in 3 Kategorien unterteilt: konservativ, interventionell und operativ. Die nachstehende Tabelle 7 zeigt das therapeutische Vorgehen in den jeweiligen Gruppen, wobei der Patient aus Gruppe 1, der operativ versorgt werden musste, zuvor einen interventionellen Therapieversuch erhalten hatte.

Tabelle 7 Komplikationen und Komplikationsmanagement im Vergleich

| | Gesamt | SOC/ERCP | cERCP | p-Wert |
|---|---------------|-----------------|--------------|---------------|
| Interventionen | 589 | 290 | 299 | |
| Komplikationen gesamt N] (%) | 133 (22,6) | 69 (23,8) | 64 (21,4) | ns |
| Abdominelle Schmerzen [N] (%) | 37 (27,8) | 21 (7,2) | 16 (5,4) | ns |
| Pankreatitis [N] (%) | 20 (15,0) | 9 (3,1) | 11 (3,7) | ns |
| Blutung [N] (%) | 19 (14,3) | 6 (2,1) | 13 (4,3) | ns |
| Cholangitis / Fieber [N] (%) | 54 (40,6) | 31 (10,7) | 23 (7,7) | ns |
| Sonstiges [N] (%) | 6 (4,5) | 6 (2,1) | 0 (0) | ns |
| Schweregrad gemäß ASGE-Kriterien | | | | |
| Mild [N] (%) | 117 (88) | 60 (87) | 57 (89,1) | ns |
| Moderat [N] (%) | 12 (9) | 7 (10,1) | 5 (7,8) | ns |
| Schwer [N] (%) | 4 (3) | 2 (2,9) | 2 (3,1) | ns |
| Fatal [N] (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | ns |
| Komplikationsmanagement | | | | |
| Konservativ [N] (%) | 116 (87,2) | 63 (91,3) | 53 (82,8) | ns |
| Interventionell [N] (%) | 14 (10,5) | 5 (7,2) | 9 (14,1) | ns |
| Operativ [N] (%) | 3 (2,3) | 1 (1,4) | 2 (3,1) | ns |

3.3.1 Pankreatitis- und Antibiotikaphylaxe

Die Pankreatitisprophylaxe wurde entweder mithilfe eines prophylaktischen Pankreasgangstents oder durch die rektale Applikation von Diclofenac 100 mg wie auch in Kombination beider Verfahren durchgeführt.

In Gruppe 1 wurde bei 16 Patienten Diclofenac verabreicht, bei 13 Patienten Pankreasgangstents implantiert und in 6 Fällen wurde beides miteinander kombiniert. In Gruppe 2 wurde 8-mal die NSAR-Applikation dokumentiert, 5 Stents wurden implantiert und 4 Patienten erhielten beide Verfahren.

Für die Gesamtzahl der durchgeführten prophylaktischen Verfahren (Gruppe 1 = 12,1% (N= 35) und Gruppe 2 = 5,7% (N= 17)) berechnete sich ein signifikanter

Unterschied von $p = 0,008$. Trotz der diskreten Unterschiede der Einzelverfahren in der SOC/ERCP-Gruppe zeigte sich im Vergleich kein signifikanter Unterschied.

Insgesamt kam es nach einer SOC in 9 Fällen zu einer PEP (3,1%). Hiervon hatten 3 (1/3) eine Prophylaxe erhalten, die anderen 6 (2/3) keine. Demnach war der Anteil an Patienten, die ohne Prophylaxe nach Intervention eine Pankreatitis entwickelten, doppelt so hoch wie der, die eine Prophylaxe bekommen hatten.

In Gruppe 1 kam es trotz der in 12,1% der Fälle durchgeführten Pankreatitisprophylaxe bei 3 Patienten nach Intervention zu einer PEP (8,6%) und bei 5 zu abdominellen Schmerzen (13,51%).

Bei 254 SOC/ERCPs wurde keine Pankreatitisprophylaxe verabreicht oder dokumentiert (87,29%). In diesem Kollektiv wurden 4 Pankreatitiden (1,57%) und 8 abdominelle Schmerzen (3,15%) beobachtet.

In der Vergleichskohorte entwickelten von den 5,7% der Patienten, die nachweislich eine PEP-Prophylaxe erhielten, 2 Patienten eine PEP (11,76%) und 2 abdominelle Schmerzen (11,76%). Bei den übrigen 282 Patienten ohne Pankreatitisprophylaxe bekamen 11 Studienteilnehmer eine Pankreatitis (3,9%). Weitere 16 Patienten klagten über Bauchschmerzen (5,67%).

In Gruppe 1 wurde in 188 Fällen (64,8%) eine Antibiotikagabe dokumentiert. Die Gabe erfolgte entweder periinterventionell oder unverzüglich auf Station. 102 Patienten (35,4%) haben dementsprechend keine Prophylaxe erhalten. Aus dem Kollektiv derer, die eine Antibiotikaprophylaxe erhalten hatten, zeigten insgesamt 36 (19,15%) Komplikationen. 13 (6,91%) von ihnen entwickelten Fieber oder eine Cholangitis.

Aus der Gruppe, denen keine Prophylaxe verabreicht worden war, zeigten 103 Komplikationen (35,4%). Hieraus hatten 19 (18,45%) Fieber beziehungsweise eine Infektion.

In der Vergleichskohorte bekamen 179 Patienten eine Antibiotikaprophylaxe (59,9%) und demzufolge 120 (40,1%) nicht. Von denen, die eine erhalten hatten, zeigten 31 (17,32%) Komplikationen. 10 Studienteilnehmer bekamen Fieber oder eine Cholangitis (5,6%). Von den Patienten ohne Prophylaxe entwickelten 33 (27,5%) Komplikationen, wobei in 13 Fällen (10,83%) Fieber oder eine Infektion verzeichnet wurden.

Tabelle 8 Pankreatitis- und Antibiotikaprophylaxe im Vergleich

| | Gesamt | SOC/ERCP | cERCP | p-Wert |
|---------------------------------------|---------------|-----------------|--------------|---------------|
| Interventionen | 589 | 290 | 299 | |
| Pankreatitisprophylaxe [N] (%) | 52 (8,8) | 35 (12,1) | 17 (5,7) | 0,008 |
| Diclofenac 100 mg supp. [N] (%) | 24 (4,1) | 16 (5,5) | 8 (2,7) | ns |
| Pankreasgangstent [N] (%) | 18 (3,1) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | ns |
| Kombination NSAR/Stent [N] (%) | 10 (1,7) | 6 (2,1) | 4 (1,3) | ns |
| Antibiotikaprophylaxe [N] (%) | 367 (62,3) | 188 (64,8) | 179 (59,9) | ns |

3.4 Interventionen im Detail

Im Rahmen der Datenauswertung wurde je nach Indikation zwischen therapeutischem und diagnostischem Vorgehen unterschieden. Die beiden Hauptindikationen der SOC/ERCP und cERCP waren die Therapie der Choledocholithiasis sowie die Differenzierung indeterminierter biliärer Strikturen.

Auf diese beiden Indikationen soll im Weiteren noch weiter eingegangen werden.

3.4.1 Therapie der Choledocholithiasis

Insgesamt wurden in Gruppe 1 146 und in Gruppe 2 113 Patienten aufgrund von Konkrementen interveniert, wobei einzelne Studienteilnehmer inbegriffen sind, die zusätzlich an einer Stenose behandelt wurden.

Die Steinlokalisation war hierbei sehr unterschiedlich. Es wurden Konkreme in den verschiedenen Abschnitten des Ductus hepaticus communis (DHC), intrahepatisch, im Pankreasgang und multilokulär nachgewiesen. Teilweise war die Lokalisation nicht vollständig möglich oder es fanden sich entgegen der Diagnose der Vordiagnostik keine residuellen intraduktalen Konkreme.

Die Verteilung der Lokalisationen der Konkreme in den Vergleichsgruppen ist in Tabelle 9 im Detail aufgeführt. Es wurden mittels SOC signifikant häufiger intrahepatische ($p < 0,0001$) und/oder multilokuläre Konkreme ($p < 0,0001$) diagnostiziert und therapiert. Bei der konventionellen ERCP blieb die Lokalisation der

Konkremente mit 38,1% signifikant häufiger unklar ($p < 0,0001$) oder es konnten sogar keinerlei Steine nachgewiesen werden (15,9%, $p = 0,005$).

Komplexe Konkreme, gemäß Definition der ESGE, wurden bei insgesamt 156 Patienten (60,2% des Gesamtkollektiv der Choledocholithiasis) gefunden. Signifikant häufiger traten diese in der Gruppe der SOC/ERCP mit 69,9% versus 47,8% im Vergleichskollektiv auf ($p = 0,0004$). Die Subgruppenanalyse der Einzelkriterien (Steindurchmesser $> 20\text{mm}$ und zwischen 10 und 19 mm sowie Anzahl der Konkreme > 4) erbrachte keinen signifikanten Unterschied (jeweils $p > 0,05$).

Aufgrund der technischen Möglichkeiten unterschieden sich die Verfahren zur Konkremententfernung bei beiden Gruppen erheblich. Zum einen bietet die Visualisierung bei der SOC mehr Möglichkeiten der direkten Intervention, zum anderen können durch den Arbeitskanal des Scopes weitere Instrumente, wie Lithotripsiesonden, Schlingen und kleine Körbchen eingebracht werden.

Im Rahmen der SOC/ERCP wurde die EHL in 87 Fällen (59,6%) eingesetzt. Aufgrund der fehlenden Visualisierung war der Einsatz der EHL bei der cERCP nicht möglich ($N = 0$; $p < 0,0001$).

Eine Papillotomie erfolgte vor geplanter Steinentfernung in allen Fällen beider Gruppen ($p > 0,05$) als Grundvoraussetzung der nachfolgenden Interventionen. Die weiteren technischen Unterscheidungen sind in Tabelle 9 dokumentiert und statistisch evaluiert.

Tabelle 9 Charakteristika und Therapieverfahren der Choledocholithiasis im Vergleich

| | Gesamt | SOC/ERCP | cERCP | p-Wert |
|------------------------------------|---------------|-----------------|--------------|---------------|
| Choledocholithiasis [N] (%) | 259 | 146 | 113 | |
| Steinlokalisation | | | | |
| DHC distales Drittel [N] (%) | 40 (15,4) | 20 (13,7) | 20 (17,6) | ns |
| DHC mittleres Drittel [N] (%) | 5 (1,9) | 2 (1,4) | 3 (2,7) | ns |
| DHC proximales Drittel [N] (%) | 25 (9,7) | 11 (7,5) | 14 (12,3) | ns |
| Intrahepatisch [N] (%) | 30 (11,6) | 27 (18,5) | 3 (2,7) | $< 0,0001$ |
| Multilokulär [N] (%) | 71 (27,4) | 62 (42,5) | 9 (8) | $< 0,0001$ |
| Ductus wirsungianus [N] (%) | 10 (3,9) | 7 (4,8) | 3 (2,7) | ns |

| | | | | |
|----------------------------------|------------|------------|-----------|---------|
| Unklar [N] (%) | 53 (20,5) | 10 (6,8) | 43 (38,1) | <0,0001 |
| Kein Steinnachweis [N] (%) | 25 (9,7) | 7 (4,8) | 18 (15,9) | 0,005 |
| Komplexe Steine [N] (%) | 156 (60,2) | 102 (69,9) | 54 (47,8) | 0,0004 |
| ≥ 20 mm [N] (%) | 22 (8,5) | 15 (10,3) | 7 (6,2) | ns |
| 10-19 mm [N] (%) | 24 (9,3) | 18 (12,3) | 6 (5,3) | ns |
| > 4 Konkreme[n]te [N] (%) | 110 (42,5) | 69 (47,3) | 41 (36,3) | ns |
| Steintherapie | | | | |
| Papillotomie [N] (%) | 259 (100) | 146 (100) | 113 (100) | ns |
| EPLBD [N] (%) | 38 (14,7) | 29 (19,9) | 9 (8) | 0,008 |
| Dormiakörbchen [N] (%) | 101 (39) | 37 (25,3) | 64 (56,6) | <0,0001 |
| Ballonkatheter [N] (%) | 150 (57,9) | 109 (74,7) | 49 (43,4) | <0,0001 |
| Mechanische Lithotripsie [N] (%) | 50 (19,3) | 18 (12,3) | 8 (7,1) | ns |
| EHL [N] (%) | 87 (33,6) | 87 (59,6) | 0 (0) | <0,0001 |
| Mobilisation [N] (%) | 32 (12,4) | 16 (11) | 6 (5,3) | ns |

EPLBD: Endoscopic papillary large balloon dilation

Tabelle 10 Erfolge und Anzahl an Interventionen im Vergleich

| | Gesamt | SOC/ERCP | cERCP | p-Wert |
|---|---------------|-----------------|--------------|---------------|
| Choledocholithiasis [N] | 259 | 146 | 113 | |
| Technischer Erfolg [N] (%) | 248 (95,8) | 143 (97,9) | 105 (92,9) | ns |
| Kein Erfolg [N] (%) | 11 (4,3) | 3 (2,1) | 8 (7,1) | ns |
| Klinischer Erfolg [N] (%) | 240 (92,7) | 136 (93,2) | 104 (92) | ns |
| Partiell [N] (%) | 7 (2,7) | 6 (4,2) | 1 (0,9) | ns |
| Kein Erfolg [N] (%) | 12 (20,3) | 4 (1,4) | 8 (7,1) | ns |
| Anzahl Interventionen bis Therapieziel [N] (Mean ± SD) | 1,6 ± 2,1 | 1,3 ± 0,5 | 2,1 ± 3,1 | 0,005 |
| 1 Intervention [N] (%) | 180 | 108 | 72 | ns |
| 2 Interventionen [N] (%) | 47 | 33 | 14 | 0,04 |
| 3 Interventionen [N] (%) | 18 | 5 | 13 | 0,01 |

| | | | | |
|---------------------------------------|---------|-------|---------|---------|
| > 3 Interventionen [N] (%) | 14 | 0 | 14 | <0,0001 |
| Alternatives Therapieverfahren | 8 (3,1) | 0 (0) | 8 (7,1) | 0,001 |
| ESWL | 2 (0,8) | 0 (0) | 2 (1,8) | ns |
| Operation | 6 (2,3) | 0 (0) | 6 (5,3) | 0,006 |

ESWL: Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie

Im Gesamtkollektiv konnte ein technischer Therapieerfolg von 95,8% (N = 248) erzielt werden. In der Gruppe der SOC/ERCP lag die technische Erfolgsquote bei 97,9% (N = 143) und in der Gruppe der cERCP bei 92,9% (N = 105), die Differenz von 5% verfehlte knapp die statistische Signifikanz ($p > 0,05$).

Ähnliche Werte wurden auch bei der klinischen Erfolgsrate nachgewiesen. Insbesondere der fehlende Therapieerfolg war mit 2,1% zu 7,1% (SOC/ERCP vs. cERCP) respektive 1,4% zu 7,1% prozentual zwar deutlich, statistisch allerdings nicht signifikant.

In der Gruppe der cERCP musste bei insgesamt 8 Patienten (7,1%) eine alternative Therapie gewählt werden (ESWL 1,8%, N = 2; Operation 5,3%, N = 6), unter Nutzung der der SOC wurde kein Patient einer alternativen Therapie zugeführt ($p = 0,001$).

Um den technischen und klinischen Erfolg zu erreichen waren durchschnittlich $1,6 \pm 2,1$ Interventionssitzungen notwendig. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen SOC/ERCP bei $1,3 \pm 0,5$ zu $2,1 \pm 3,1$ bei der cERCP ($p = 0,005$). Im SOC/ERCP-Kollektiv waren insbesondere signifikant weniger Mehrfachinterventionen >1 notwendig (2 Interventionen $p = 0,04$; 3 Interventionen $p = 0,01$; >3 Interventionen $p < 0,0001$).

3.4.2 Diagnostische Interventionen

Die Zahl an diagnostischen Eingriffen war im Vergleich zu den therapeutischen deutlich kleiner. Vor allem in der Vergleichskohorte, welche eine cERCP erhalten hatte, ist der Unterschied signifikant. Die genaue Verteilung ist der nachfolgenden Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11 Vergleich therapeutische und diagnostische Interventionen

| | SOC/ERCP | cERCP | p-Wert |
|---------------------------------|-----------------|--------------|---------------|
| Therapeutische Eingriffe | 111 (58,1) | 150 (92) | <0,0001 |
| Diagnostische Eingriffe | 80 (41,9) | 13 (8) | <0,0001 |

Bei einzelnen Interventionen wurde die initiale diagnostische Indikation in eine therapeutische erweitert. Für die statistische Auswertung wurden diese Untersuchungen basierend auf der ursprünglichen Indikation als „diagnostisch“ zusammengefasst.

Zur Differenzierung einer indeterminierten biliären Stenose erfolgte entweder eine Beurteilung der Genese rein durch die Kontrastmittelaussparungen in der Durchleuchtung (cERCP-Gruppe) oder durch die direkte cholangioskopisch-makroskopische Beurteilung der Stenose mithilfe des Cholangioskops.

Die unten aufgeführte Tabelle 12 zeigt die Verteilung der makroskopischen Diagnose, gestellt durch den Untersucher während des Eingriffs.

Tabelle 12 Makroskopische Diagnosen

| | benigne | maligne | unklar | keine RF | keine Diagnose |
|---------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| SOC, N (%) | 36 (35,6%) | 27 (26,7%) | 35 (34,7%) | 2 (2%) | 1 (1%) |
| cERCP, N (%) | 1 (4,4%) | 10 (43,5%) | 11 (47,8%) | 0 | 1 (4,4%) |

RF = Raumforderung

Mithilfe der SOC wurden cholangioskopisch gesteuerte Biopsien bei 88 Patienten entnommen. Im Rahmen einer konventionellen ERCP wurde bei 18 Patienten eine Biopsie unter Durchleuchtung meist in Kombination mit einer drahtgeführten Bürstenzytologie asserviert. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen sind in Tabelle 13 aufgelistet.

Tabelle 13 Histologische Diagnosen

| | Benigne | Maligne | Unklar |
|--------------|----------------|----------------|---------------|
| SOC | 56 | 20 | 12 |
| cERCP | 13 | 5 | 1 |

Vergleicht man nun die makroskopischen Verdachtsdiagnosen mit den abschließenden Ergebnissen der histologischen Untersuchung der Biopsien, dem Resektat oder der klinischen Diagnose im Langzeit-Follow-up von > 12 Monaten, ergeben sich die in Tabelle 14 aufgeführten Sensitivitäten und Spezifitäten für die visuelle Diagnostik. Beim Vergleich der unterschiedlichen Probeentnahmetechniken zeigt die cholangioskopisch gesteuerte Biopsietechnik einen Vorteil in Bezug auf Sensitivität, negativ prädiktiven Wert (NPV) und Accuracy.

Tabelle 14 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der visuellen Beurteilung

| | Sensitivität | Spezifität | PPV | NPV | Accuracy |
|------------------|---------------------|-------------------|------------|------------|-----------------|
| SOC (%) | 77,8 | 87,5 | 77,8 | 87,5 | 84 |
| cERCP (%) | 62,5 | 83,3 | 83,3 | 62,5 | 71,4 |

PPV: positiv prädiktiver Wert

Eine detailliertere Aufstellung ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 15 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der verschiedenen Verfahren der Probeentnahme aus biliären Strikturen

| | Sensitivität | Spezifität | PPV | NPV | Accuracy |
|---|---------------------|-------------------|------------|------------|-----------------|
| Bürstenzytologie (%) | 7,1 | 100 | 100 | 13,3 | 18,8 |
| Biopsie unter Durchleuchtung (%) | 44,4 | 71,4 | 66,7 | 50 | 56,3 |
| Cholangioskopische Biopsie (%) | 68,8 | 100 | 100 | 76,7 | 84,6 |

4. Diskussion

Seit Etablierung hat die digitale Single-Operator Cholangioskopie (SOC) das diagnostische und therapeutische Repertoire der Endoskopie des hepatobiliären und pankreatischen Systems signifikant erweitert. Das Ziel dieser retrospektiven, monozentrischen Studie, durchgeführt an einem universitären Maximalversorger, bestand darin, den diagnostischen und therapeutischen Nutzen der SOC im direkten Vergleich zur konventionellen ERCP ohne SOC zu bewerten.

4.1 Indikationen

In dem untersuchten Patientenkollektiv der konventionellen ERCP wurde nur zu einem sehr geringen Anteil von 1,3% eine rein diagnostische cERCP durchgeführt, die überwiegende Mehrheit der Fälle (>90%) war therapeutischer Natur. Diese Verteilung steht in Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlung biliärer Pathologien, bei denen vor einer cERCP erst das diagnostische Spektrum der nicht-invasiven Bildgebung mittels Abdomen-Sonographie, MRCP oder CT-Abdomen ausgeschöpft werden sollte. Erst bei interventionsfähigen Strikturen oder obstruierenden intraduktalen Konkrementen ist eine direkte Intervention indiziert (Denzler *et al.*, 2015).

Seit Einführung der SOC hat sich jedoch diese strikte Leitlinienempfehlung aufgeweicht, da zunehmend zur bildmorphologischen und histologischen Differenzierung intraduktaler Strikturen auch die SOC Anwendung findet. Dieser Trend ist auch in der vorliegenden Untersuchung zu verzeichnen. In 17,6% der Fälle wurde eine rein diagnostische cERCP in Kombination mit SOC durchgeführt.

Die Hauptindikationen der cERCP und SOC im Gesamtkollektiv stellten dabei die Choledocholithiasis (44%) und Gallengangsstenosen (58,7%) dar. Für die SOC/ERCP zeigte sich eine nahezu ausgeglichene Verteilung dieser Indikationen von 50,3% respektive 56,6%.

Dieses Indikationsspektrum wurde für die SOC im Rahmen einer multizentrischen Datenerhebung aus dem Jahr 2021 der European Cholangioscopy Group (ECG) bestätigt. Im Rahmen dieser Studie wurden dezidierte Fragebögen zu Indikationen und technischen Durchführungen der SOC an 369 Endoskopiezentren in Europa verschickt, die Rückmeldequote war mit 23,3% (N= 86 Rückmeldungen) sehr gering

und ist somit nicht vollständig repräsentativ. Dennoch imponierte eine sehr vergleichbare Verteilung der biliären Indikationen. Etwa 80% der Indikationen fielen auf die Therapie der Choledocholithiasis sowie Differenzierung biliärer Strikturen. Als weitere Indikationen wurden eine selektive Kanülierung von Gangstrukturen (5%) und intraduktale Abgrenzung maligner Tumoren (10%), um nur die nächsthäufigen anzuführen, genannt (P. Stassen *et al.*, 2021).

In einer retrospektiven Studie aus Deutschland von Turowski *et al.* wurden SOC, durchgeführt mit dem SpyGlassDS™- System zwischen November 2015 und Januar 2017, ausgewertet. Evaluiert wurden 250 Interventionen an 206 Patienten. Die Indikationen waren sowohl Konkrementen (132, 53%) und Stenosen (93, 37%) als auch eine Kombination aus beidem (24, 9,6%). Eine Leckage wurde hierbei ebenfalls interveniert (0,4%). In 107 Untersuchungen wurden biliäre Steine vollständig entfernt. In 75 Fällen wurde die Lithotripsie angewendet, was in 71 Fällen (95%) erfolgreich war (Turowski *et al.*, 2018).

Die Anzahl an Untersuchungen in unserer vorliegenden Studie und in der von Turowski *et al.* sind vergleichbar, jedoch hat unsere Studie den deutlichen Vorteil einer geringeren Untersucherabhängigkeit aufgrund des monozentrischen Designs. Jedoch waren in unserem Kollektiv Stenosen signifikant seltener vertreten. Bei Turowski *et al.* wurde ca. 1/3 der Untersuchung aufgrund von Stenosen durchgeführt im Vergleich zu ca. 2/3 der vorgelegten Arbeit. Diese Differenz ist am ehesten durch den Charakter des Studienzentrums als universitärer Maximalversorger mit zusätzlich hohem Anteil an Patienten vor und nach Lebertransplantation zu erklären. In der multizentrischen Studie von Turowski war lediglich ein Universitätszentrum ohne Möglichkeit der Lebertransplantation vertreten.

Die Lithotripsie (überwiegend die elektrohydraulische) kam in beiden Studien bei ca. 60% der Fälle zum Einsatz.

Trotz der marginal differierenden Patientenkollektive kommen beide Arbeiten zu dem Schluss, dass die SOC eine tragende Rolle in der Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen spielt. Die modulare Cholangioskopie bietet neue Möglichkeiten zur Diagnostik von Gallengangsstenosen. Wo früher überwiegend ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktionen (FNP) und blind durchgeführte Bürstenzytologien bildgebende Verfahren wie cERCP, Endosonographie, Abdomensonographie und MRT bzw. CT ergänzten, können mit den neuen technischen

Hilfsmitteln gezielt unter Sicht Proben entnommen und Stenosen direkt visualisiert und eingeschätzt werden.

4.2 Epidemiologie

In beiden Gruppen (cERCP und SOC/ERCP) wurden insgesamt mehr Männer als Frauen untersucht. Dies widerspricht der Epidemiologie der zugrundeliegenden Erkrankungen im europaweiten Mittelwert. In Mitteleuropa leiden dreimal so viele Frauen an einer Cholelithiasis wie Männer (Hahn, 2018). Auch die primär biliäre Zirrhose (PBC) betrifft mit einem Verhältnis von 9:1 signifikant mehr Frauen (Schmidt H, 2020). An einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) leiden dagegen doppelt so viele Männer wie Frauen (Strassburg et al, 2017).

Je nach Krankheitsbild, welches die Indikation zur cERCP oder SOC stellt, und Ätiologie sind die Geschlechterverhältnisse sehr unterschiedlich. Die zur Epidemiologie der Erkrankungen gegensätzliche Geschlechterverteilung in unserem Kollektiv ist nicht eindeutig zu erklären, jedoch am ehesten durch einen Selektionsbias aufgrund des retrospektiven Studiencharakters bedingt.

4.3 Therapeutische Interventionen - Choledocholithiasis

Einen signifikanten Anteil der therapeutischen cERCP und SOC/ERCP stellt die Therapie der Choledocholithiasis dar. Die therapeutischen Erfolgsraten der jeweiligen Untersuchungsmethoden sind ähnlich. Andeutungsweise lässt sich ein größerer technischer Erfolg bei Konkrementen durch die SOC und bei Stenosen mithilfe der cERCP vermuten.

Diese Werte sind allerdings nicht direkt vergleichbar, da die SOC häufig bei besonders komplexen Krankheitsbildern und anatomischen Verhältnissen und somit per definitionem „komplexen Gallengangssteinen“ zum Einsatz kommt.

Basierend auf den aktuellen Leitlinien der ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) sind komplexe Gallengangssteine definiert über folgende Kriterien: Durchmesser >15 mm Tonnensteine, Impaktationen, Nachweis multipler Steine. Für die im Umkehrschluss einfachen Gallengangssteine ist eine cERCP mit Papillotomie und Steinextraktion mit einem Ballonkatheter oder Dormiakörbchen die Therapie der Wahl. Für formal komplexe Gallengangssteine soll gemäß Leitlinie auf eine kleine

Papillotomie eine großlumige Dilatation des Papillenbereiches folgen. Sollte noch immer keine Extraktion möglich sein, stellt die SOC mit Elektrohydraulischer Lithotripsie (EHL) den Schritt im Therapiealgorithmus dar. Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie ist in Deutschland nur noch als historische Therapieoption der biliären Konkrementen zu bewerten. In unserem Zentrum hat diese in den letzten zehn Jahren, insbesondere seit Einführung der SOC, keinerlei Anwendung mehr gefunden (Manes *et al.*, 2019).

Betrachtet man die Steinlokalisationen in beiden Gruppen unserer Kollektive, so fällt auf, dass der Anteil an intrahepatischen Konkrementen, derer, die multilokulär auftraten und an Konkrementen im Pankreasgang in der Gruppe der SOC deutlich größer war als die in der Vergleichskohorte. Besonders groß ist der Unterschied bei den multilokulär auftretenden Konkrementen. In Gruppe 2 blieb in über einem Drittel der Untersuchungen der Verbleib unklar oder wurde nicht dokumentiert. In knapp 15,9% der Fälle wurde kein Konkrement gefunden. Diese Werte sind deutlich höher als in Gruppe 1. Diese Zahlen lassen darauf schließen, dass der Nachweis von Konkrementen mit genauer Lagebestimmung in den Gallenwegen mit der SOC besser gelingt als mit der cERCP. Vor allem Konkemente in schwer zugänglichen Stellen wie in Leber oder Pankreas sind leichter zu finden. Dies wird durch die Tatsache gestützt, dass in Gruppe 1 lediglich in 4,8% der Fälle keine Konkemente nachgewiesen werden konnten, in Gruppe 2 lag dieser Wert bei 15,9%.

Auch die Unterscheidung mehrerer Steine an unterschiedlichen Orten ist hierbei besser möglich, wobei der SOC sehr häufig eine cERCP voranging, sodass die Kontrastmitteldarstellung hieraus hinzugezogen wurde.

Trotz der genannten Einschränkung der häufiger beschriebenen komplexen Gallengangssteine in der SOC/ERCP-Gruppe war der technische Erfolg einer vollständigen Steinfreiheit postinterventionell mit 97,9% im Vergleich zu 92,9% (cERCP) tendenziell höher, verfehlte jedoch knapp das Signifikanzniveau von $p < 0,05$. In der SOC/ERCP-Gruppe wurden durchschnittlich 1,3 Therapiesitzungen bis zum beschriebenen technischen Erfolg benötigt, in der cERCP-Gruppe waren dies durchschnittlich 2,1 Sitzungen.

In einer Studie von Navaneethan *et al.* an nur 36 Patienten mit Choledocholithiasis lag der technische Erfolg einer kompletten Steinfreiheit bei 97,2% (35/36 Patienten),

welcher nach durchschnittlich 2,2 Sitzungen erreicht wurde (Navaneethan *et al.*, 2016). In unserem deutlich umfassenderen Kollektiv wurden die beschriebenen Daten der Vorstudie bestätigt.

In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse zur SOC-geführten Steintherapie wurden 35 Studien und insgesamt 1762 Patienten zusammengefasst. Dabei zeigte sich ein technischer Erfolg der Steinfragmentation von 91,2 % (95%CI 88,1-93,6) und steht damit ebenso in Kongruenz zu unseren eigenen, retrospektiv erhobenen Daten. Beschränkt man die Metaanalyse auf rein randomisiert, kontrollierte Studien so reduziert sich die Erfolgsrate diskret auf 89,2% (95%CI 84,5-92,6) (McCarty, Gulati and Rustagi, 2020).

Das technische Verfahren der Steinfragmentation in allen zusammengefassten Studien ist allerdings heterogen und umfasst die Techniken der EHL und der Laserlithotripsie. Aufgrund der technischen Ausstattung unserer Abteilung, wurden diese Patienten ausschließlich mit dem Verfahren der EHL behandelt.

Bokemeyer *et al.* haben in 2020 beide Verfahren der Steinfragmentation verglichen. In der Gruppe der EHL wurden 31 Patienten eingeschlossen, in der Laserlithotripsie-Gruppe 44 Patienten. Eine vollständige Steinfragmentation in erster Sitzung gelang in 67,7% der EHL-Technik sowie in 65,9% der Lasertechnik, somit sind mit $p=0,868$ beider Verfahren als gleichwertig zu betrachten (Bokemeyer *et al.*, 2020).

Allerdings sind gemäß der bundesdeutschen Qualitätsvorgaben diverse Voraussetzungen an den Laserschutz notwendig, sodass aus unserer Sicht aufgrund der deutlichen infrastrukturellen Vorteile der EHL, dieser Technik der Vorzug gegeben werden sollte.

Setzt man die SOC mit Steinfragmentation, gleich welches Verfahren, in Bezug zu den anderen Methoden der Steinextraktion, so zeigt sich ein signifikanter technischer und klinischer Vorteil der SOC im Vergleich zu den im Algorithmus vorgeschalteten Verfahren der Papillendilatation, reinen Papillotomie und mechanischen Lithotripsie (Facciorusso *et al.*, 2023).

4.3.1 Diagnostische Interventionen – Differenzierung biliärer Strikturen

Im Gesamtkollektiv wurden insgesamt 346 Interventionen zur Differenzierung indeterminierter biliärer Strikturen durchgeführt. Dabei entfielen 164 Untersuchungen auf die SOC/ERCP sowie 182 auf die cERCP.

Der Vergleich der visuellen Diagnosestellung im Vergleich zur abschließenden Diagnose, definiert durch die Histologie, durch das Resektat oder einen Langzeitverlauf, zeigte für die cERCP eine Sensitivität von 62,5% und war damit signifikant schlechter als die Sensitivität der SOC mit 77,8%. Die genauen Werte für Spezifität, PPV, NPV und Accuracy sind im Ergebnisteil aufgeführt. Die eingeschränkte Sensitivität der cERCP ist durch die nur indirekte Visualisierung über eine Kontrastierung unter Durchleuchtung zu erklären, letztlich ist in der cERCP nur die Morphologie der Kontrastmittelaussparung zu beurteilen, eine direkte Visualisierung ist nicht möglich.

Ein Reviewartikel mit zusätzlicher Metaanalyse fasste 876 Patienten zusammen, bei denen eine visuelle Beurteilung einer Gallengangsstenose erfolgte. Es zeigte sich für die makroskopische Differenzierung eine sehr hohe Sensitivität von 92% bei einer Spezifität von 86%. Einschränkend ist allerdings zu bemerken, dass in keiner der zusammengefassten Untersuchungen die beurteilenden Endoskopiker für die Vordiagnostik verblindet waren, so dass der klinische Zustand, Laborwerte und andere Bildgebungsverfahren bewusst oder unbewusst die visuelle Beurteilung beeinflussen haben (Kulpatcharapong *et al.*, 2022).

Diese Problematik hat eine weitere Studie der European Cholangioscopy Group aufgegriffen. 44 Videos, die während einer SOC von indeterminierten biliären Strikturen aufgenommen wurden, wurden von SOC-Experten einmal vollständig verblindet und einmal unverblindet beurteilt. Im verblindeten Arm ließ sich eine Sensitivität von 74,2% bei einer Spezifität von 46,9% nachweisen, im unverblindeten Arm lagen diese Werte bei 72,7% respektive 62,5% (P. M. C. Stassen *et al.*, 2021). Die Aussagekraft dieser Vergleichsstudie ist höher zu bewerten als die zuvor beschriebene Metaanalyse, die die realen Werte sicher überschätzt. Mit einer genannten Sensitivität von 77,8% liegen unsere Werte im Bereich der von der ECG erhobenen Daten.

Die Beurteilungskriterien, insbesondere zur Differenzierung maligner Veränderungen, wurden mittels der Mendoza-Klassifikation im Jahr 2022 charakterisiert. Dabei ließen

sich neben der Strikturen, torquierte und dilatierte Gefäße, polypoide, irreguläre Knoten und eine Kontaktvulnerabilität mit Spontanblutungen als wichtigste Entscheidungskriterien nachweisen (Kahaleh *et al.*, 2022).

Diese Beurteilungskriterien waren Grundlage für eine automatisierte Diagnosestellung mittels eines Algorithmus der künstlichen Intelligenz. Insgesamt 11855 Bilddokumentation von 85 Patienten mit unklaren biliären Strikturen wurden als Trainingsset für die Konstruktion des Algorithmus genutzt. Der Algorithmus zeigte eine Sensitivität von 94,7% bei einer Spezifität von 92,1% und einem NPV von 84,2% (Ribeiro *et al.*, 2022).

Diese Algorithmen werden sicherlich zukünftig die exakte Diagnosenstellung und gezielte Biopsieentnahme aus den auffälligsten Arealen erleichtern und somit zur Erhöhung der Patientensicherheit beitragen.

Im Zuge individualisierter Therapieentscheidungen auf dem Boden molekularer und genetischer Expressionsmuster ist jedoch weiterhin eine möglichst suffiziente Gewebeentnahme aus dem Zielareal entscheidend.

Aktuell stehen technisch drei minimal-invasive Verfahren der Probeentnahme zur Verfügung: 1. Bürstenzytologie; 2. Biopsieentnahme unter Durchleuchtung; 3. Cholangioskopische Biopsieentnahme.

Diese Verfahren haben wir dezidiert in unserem Kollektiv miteinander verglichen. Dabei zeigte sich eine sehr eingeschränkte Sensitivität von 7,1% der Bürstenzytologie, gefolgt von 44,4% für die Biopsienahme unter Durchleuchtung. Die cholangioskopisch gesteuerte Biopsie erbrachte mit 66,8% Sensitivität die höchste diagnostische Aussagekraft. Die weiteren Werte für Spezifität, PPV, NPV, Accuracy sind wiederum im Ergebnisteil genau beschrieben.

Diese aktuellen Werte zeigen einen direkten Zusammenhang zu der Studie von Draganov *et al.* (Draganov *et al.*, 2012). In dieser Studie wurden 26 Patienten mit Gallengangsstenosen mittels jeder der genannten Probeentnahmetechniken untersucht. Die Sensitivität der Bürstenzytologie war mit 5,8% vergleichbar eingeschränkt, ebenso die Sensitivität der Biopsie unter Durchleuchtung (Sensitivität 29,4%). Lediglich die Sensitivität der cholangioskopischen Biopsien wurden mit 76,5% als diskret besser als in unserem Kollektiv beschrieben.

Diesbezüglich sind dringend weitere Studien zur Optimierung der Entnahmetechniken sowie eine Verbesserung des technischen Armamentariums notwendig, um die initiale Diagnostik und damit die Patientensicherheit zu verbessern.

Im Gegensatz dazu zeigte die bereits zitierte Metaanalyse eine sehr hohe Sensitivität für die cholangioskopische Biopsie von 88% bei einer Spezifität von 95% (Kulpatcharapong *et al.*, 2022).

Eine genaue Beurteilung der Patientenkollektive zeigt, dass der Anteil der Patienten mit PSC nahezu bei 0% liegt. Insbesondere die Gruppe der PSC-Patienten stellt aber eine diagnostische Herausforderung dar, da die Probeentnahme aufgrund der erheblichen oberflächlichen Fibrosierungen sehr schwierig ist.

Für eine optimale Strategie der weiterführenden Diagnostik ist die Lokalisation der Striktur in Bezug auf das gesamte Gallengangssystem entscheidend. Sollte die Striktur im distalen Drittel des Ductus hepatocholedochus liegen, sollte primär eine Endosonographie mit Feinnadelbiopsie erfolgen, da die Cholangioskopie durch eine instabile Gerätelage eine eingeschränkte Möglichkeit zur genauen Biopsieentnahme aufweist. Für die proximal gelegenen Läsionen sowie intrahepatische Defekte ist die SOC mittlerweile das Diagnostikum der Wahl (Rösch *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2017).

4.4 Komplikationen und Komplikationsmanagement

Insgesamt zeigten sich in unserem Kollektiv vergleichsweise hohe Gesamtkomplikationsraten von 23,7% in Gruppe 1 und 21,4% in Gruppe 2 in einer prospektiven Studie von 2004 wird beispielsweise eine Komplikationsrate von lediglich 15,9% angegeben (Christensen *et al.*, 2004).

Die Gründe hierfür sind nicht eindeutig zu definieren. Allerdings ist in unserem Zentrum seit Jahren ein sehr gutes Komplikationsmanagementkonzept etabliert, was sicher Minorkomplikationen identifiziert und damit die Dunkelziffer der Komplikationsrate minimiert. In unserem Kollektiv wurden in der Majorität der Patienten nur Minorkomplikationen identifiziert, die keine weitere Intervention erforderten. Schaut man sich den Großteil der publizierten Studien zu Gallengangsinterventionen an, so werden meist sehr individuelle Kriterien von Komplikationen definiert, was die Vergleichbarkeit der Komplikationsraten nahezu unmöglich macht. In unserer retrospektiven Studie, basierend auf der klinischen Routineversorgung des Zentrums,

wurden die offiziellen Definitionen der ASGE (American Society of Gastrointestinal Endoscopy) als Auswertungsgrundlage herangezogen. Insgesamt sind beide Verfahren, sowohl die cERCP als auch die SOC/ERCP, als sehr sicher zu bewerten. Die Rate der Post-ERCP-Pankreatitis betrug 3,1% in Gruppe 1 und 3,7% in Gruppe 2. In der bereits genannten prospektiven Studie lag die Rate der PEP mit 3.8% in einem vergleichbaren Bereich (Christensen *et al.*, 2004). In anderer Literatur werden unterschiedliche Zahlen zur Inzidenz der PEP angegeben (Zinsser *et al.*, 1999). Die durchschnittliche Häufigkeit der PEP beträgt 4,94 %.

Tabelle 16 Häufigkeiten der Post-ERCP-Pankreatitis

| Autor | ERCP-Typ | N | PEP % |
|--|-----------------|----------|--------------|
| Cotton et al. (Jowell and Baillie, 1994) | diagnostisch | 1949 | 5,5 |
| Freemann et al. (Freeman, 1998) | alle | 2347 | 9,8 |
| Cotton et al. (Cotton <i>et al.</i> , 1998) | therapeutisch | 1921 | 5,8 |
| Halme et al. (Halme <i>et al.</i> , 1999) | diagnostisch | 382 | 1,6 |
| Halme et al. (Halme <i>et al.</i> , 1999) | therapeutisch | 338 | 3,0 |
| Vandervoort et al. (Vandervoort <i>et al.</i> , 2002) | alle | 1223 | 7,2 |
| Masci et al. (Masci <i>et al.</i> , 2001) | alle | 2462 | 1,7 |

(Keymling, Michael *et al.*, 2013)

Insgesamt sollte bei cERCP und auch SOC eine leitliniengerechte Prophylaxe der PEP adaptiert an das jeweilige Risikoprofil erfolgen. Diese Maßnahmen umfassen: Gabe von NSAR als Suppositorium, prophylaktische Implantation eines Pankreasgangstents und forcierte Volumengabe postinterventionell (Dumonceau *et al.*, 2010).

Auch eine Antibiotikaprophylaxe kann sinnvoll sein. In beiden Patientengruppen war die Komplikationsrate bei jenen deutlich größer, die keine Antibiotika erhalten hatten.

Vor allem die Zahl an Patienten mit Fieber oder einer allgemeinen Infektion war größer. Hierbei wurden mögliche Risikofaktoren der Patienten nicht beachtet.

Die Komplikationsrate bezüglich der Konkrementbehandlung ist in beiden Gruppen vergleichbar. Erfreulicherweise kam es in beiden Gruppen zu nur sehr wenigen schwerwiegenden Komplikationen.

4.5 Empfehlungen möglicher prospektiver Studien

Der genaue Stellenwert der Cholangioskopie zur Differenzierung von biliären Strikturen ist bislang nicht in einem prospektivem, randomisiertem Studiendesign bewiesen. Wie erläutert, beschränkt sich die aktuelle Datenlage auf retrospektive, teils prospektive Fallserien, die allerdings keinen direkten Head-to-head-Vergleich zum Standardverfahren umfassten.

In diesem Zusammenhang hat die vorliegende Studie zwar den Nachteil der retrospektiven Datenerhebung, vergleicht aber als bisher einzige Studie die konventionelle ERCP mit der SOC.

Für die Biopsieentnahme ist bislang nicht geklärt, welche Entnahmetechnik die besten diagnostischen Ergebnisse erbringt. Auch in diesem Zusammenhang sind prospektiv, randomisierte Studien notwendig.

4.6 Limitationen

Da es sich bei der Vergleichskohorte um ein historisches Patientenkollektiv handelt, lagen teilweise nicht alle Unterlagen zur retrospektiven Beurteilung vor. In den Jahren 2012 und 2013, in denen die cERCPs durchgeführt wurden, erfolgte die Dokumentation überwiegend analog, doch nicht alle Dokumente wurden nachträglich eingescannt und waren verfügbar. Vor allem die postinterventionelle Dokumentation war hierbei stark lückenhaft. Vermutlich lag der Anteil an Komplikationen wie dyspeptische Beschwerden, Schmerzen oder Schüttelfrost in dieser Gruppe höher, wurde allerdings nicht retrospektiv einsehbar dokumentiert, sodass die Komplikationsrate falsch niedrig ist. Auch sind die Überwachungsbögen der damaligen Eingriffe nicht einsehbar, weshalb eine periinterventionelle Antibiotikagabe oder eine Pankreatitisprophylaxe unter Umständen unzureichend dokumentiert und so ebenfalls

falsch niedrig ist. Ferner sind auch weniger Arztbriefe hinterlegt. Patienten die einer SOC unterzogen wurden, wurden aufgrund besserer Möglichkeiten der Dokumentation und der etwaigen retrospektiven Studienteilnahme genauer beobachtet, sodass die Komplikationsrate in diesem Kollektiv höher liegt als in der Vergleichskohorte, ohne dass dies aussagekräftig ist.

In den letzten Jahren wurde ein Computerprogramm namens „Meona“ am UKSH eingeführt, mit welchem die Medikation übersichtlich dargestellt und gespeichert wird. So ist die Medikation in Gruppe 1 besser nachvollziehbar als die in Gruppe 2.

5. Zusammenfassung

Die digitale Single-Operator Cholangioskopie (SOC) hat in den letzten Jahren das diagnostische und therapeutische Spektrum der Endoskopie des hepatobiliären Systems erheblich erweitert. Während früher die Darstellung der Gallenwege auf einer reinen Röntgendarstellung basierte, so lassen sich heute Pathologien direkt visualisieren und adressieren. Ziel dieser retrospektiven, monozentrischen Studie war es, den diagnostischen und therapeutischen Stellenwert der SOC im Vergleich zu einer Kohorte der konventionellen ERCP ohne SOC genau zu evaluieren. Untersucht wurden hierzu Eingriffe, die von 2012 bis 2019 an unserem Zentrum durchgeführt wurden. Eingeschlossen wurden Patienten, die entweder einer konventionellen ERCP oder zusätzlich zur indizierten ERCP einer SOC unterzogen wurden. Insgesamt wurden 291 Modulare Cholangioskopien an 201 Patienten und 299 cERCP an 178 Patienten durchgeführt. Analysiert wurden die Daten in Bezug auf u.a. Indikationen, Interventionen, Erfolge und Komplikationen und im Anschluss beide Kohorten miteinander verglichen.

Die SOC stellt einen neuen Standard in der Diagnostik und Therapie biliärer Erkrankungen dar. In den meisten Fällen lässt sich eine adäquate SOC-geführte Biopsie gewinnen, die zu einer definitiven Diagnose führt. Aufgrund des therapeutischen Erfolgs der Interventionen können bei einer Vielzahl der Patienten chirurgische Eingriffe vermieden werden. Eine antibiotische Prophylaxe ist zu empfehlen.

Quellenverzeichnis

Boberg, K. M. *et al.* (2006) 'Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis', *Journal of hepatology*, 45(4), pp. 568–574.

Bokemeyer, A. *et al.* (2020) 'Digital single-operator video cholangioscopy in treating refractory biliary stones: a multicenter observational study', *Surgical Endoscopy*, 34, pp. 1914–1922.

Chen, Y. *et al.* (2013) 'The epidemiology of idiopathic acute pancreatitis, analysis of the nationwide inpatient sample from 1998 to 2007', *Pancreas*, 42(1), pp. 1–5.

Christensen, M. *et al.* (2004) 'Complications of ERCP: A prospective study', *Gastrointestinal Endoscopy*, 60, pp. 721 – 731.

Classen, M. and Demling, L. (1974) 'Endoskopische sphinkterotomie der papilla Vateri und steinextraktion aus dem ductus choledochus', *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 99(11), pp. 496–497.

Classen, M., Tytgat, G. N. J. and Lightdale, C. J. (2003) *Gastroenterologische Endoskopie*. Georg Thieme Verlag.

Cotton, P. B. *et al.* (1991) 'Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus', *Gastrointestinal Endoscopy*, 37(3), pp. 383 – 393. doi: 10.1016/S0016-5107(91)70740-2.

Cotton, P. B. *et al.* (1998) 'Endoscopic sphincterotomy for stones by experts is safe, even in younger patients with normal ducts.', *Annals of surgery*, 227(2), p. 201.

Cotton, P. B. (2001) 'ERCP is most dangerous for people who need it least.', *Gastrointestinal endoscopy*, pp. 535–536. doi: 10.1067/mge.2001.118446.

Cotton, P. B. *et al.* (2010) 'A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop', *Gastrointestinal endoscopy*, 71(3), pp. 446–454.

Cotton PB, Connor P, R. E. (2008) 'Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years', *Gastrointest Endosc*, 67, pp. 471 – 475.

Demling, L. *et al.* (1974) 'Endoscopic papillotomy and removal of gall-stones: animal experiments and first clinical results (author's transl)', *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946), 99(45), pp. 2255–2257.

Demling, L. (1979) *Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie: ERCP*. Schattauer.

Denzer, U. *et al.* (2015) 'S2k-leitlinie qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen endoskopie, AWMF Register Nr. 021--022', *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 53(12), pp. E1--E227.

Draganov, P. V. *et al.* (2012) 'Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: A prospective, long-term follow-up study', *Gastrointestinal Endoscopy*, 75, pp. 347–353. doi: 10.1016/j.gie.2011.09.020.

Dumonceau, J.-M. *et al.* (2012) 'Radiation protection in digestive endoscopy: European Society of Digestive Endoscopy (ESGE) guideline', *Endoscopy*, 44(04), pp. 408–424.

Dumonceau, J. M. *et al.* (2010) 'European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis', *Endoscopy*, 42, pp. 503 – 515. doi: 10.1055/s-0029-1244208.

Facciorusso, A. *et al.* (2023) 'Endoscopic treatment of large bile duct stones: a systematic review and network meta-analysis', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 21(1), pp. 33–44.

Fischbach, W. *et al.* (2008) *Gastroenterologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme. doi: 10.1055/b-002-79386.

Freeman, M. L. (1998) 'Toward improving outcomes of ERCP', *Gastrointestinal endoscopy*, 48(1), pp. 96–102.

Freeman, M. L. (2003) 'Understanding risk factors and avoiding complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography', *Current Gastroenterology Reports*, 5, pp. 145 – 153. doi: 10.1007/s11894-003-0084-9.

Frey, C. F. *et al.* (2006) 'The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001', *Pancreas*, 33(4), pp. 336–344.

Frühmorgen, P. (1999) 'Medikation vor und während endoskopischer Untersuchungen', in *Gastroenterologische Endoskopie*. Springer, pp. 101–105.

Furmanczyk, P. S., Grieco, V. S. and Agoff, S. N. (2005) 'Biliary brush cytology and the detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: evaluation of specific cytomorphologic features and CA19-9 levels', *American journal of clinical pathology*, 124(3), pp. 355–360.

Van Geenen, E. J. M. *et al.* (2010) 'Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis', *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 7(9), pp. 495–502.

Hahn, J.-M. (2018) *Checkliste Innere Medizin*. Hrsg. 8. Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-006-160286.

Halme, L. *et al.* (1999) 'Complications of diagnostic and therapeutic ERCP.', in *Annales chirurgiae et gynaecologiae*, pp. 127–131.

Jafri, N. S. *et al.* (2009) 'Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis', *American Journal of Surgery*, 197, pp. 806 – 813. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.08.016.

- Jowell, P. S. and Baillie, J. (1994) 'Towards safer endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)', *Gut*, 35(2), p. 284.
- Kahaleh, M. *et al.* (2022) 'Digital single-operator cholangioscopy interobserver study using a new classification: the Mendoza Classification (with video)', *Gastrointestinal Endoscopy*, 95(2), pp. 319–326.
- Keymlioglu M, Kohler B, L. H. (2012) *Das ERCP-Buch - Lehrbuch und Atlas*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. doi: 10.1055/b-002-44912.
- Killian, G. (1901) 'Zur geschichte der oesophago-und gastroskopie', *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 58(5), pp. 499–512.
- Kim, H. J. *et al.* (2007) 'Factors influencing the technical difficulty of endoscopic clearance of bile duct stones', *Gastrointestinal endoscopy*, 66(6), pp. 1154–1160.
- Koop, I. (2013) *Gastroenterologie compact: alles für Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-002-57172.
- Kulpatcharapong, S. *et al.* (2022) 'Diagnostic performance of digital and video cholangioscopes in patients with suspected malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis', *Surgical Endoscopy*, 36(5), pp. 2827–2841.
- Labib, P. L., Goodchild, G. and Pereira, S. P. (2019) 'Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma', *BMC Cancer*, 19, p. 185. doi: 10.1186/s12885-019-5391-0.
- Lankisch, P. G. *et al.* (2002) 'Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County: a study in a defined German population', *Pancreatology*, 2(5), pp. 469–477.
- Lee, Y. N. *et al.* (2017) 'Diagnostic approach using ERCP-guided transpapillary forceps biopsy or EUS-guided fine-needle aspiration biopsy according to the nature of stricture segment for patients with suspected malignant biliary stricture', *Cancer Medicine*, 6(3), pp. 582–590.

Li, X. and Gao, P. (2019) 'Fatty liver increases gallstone disease risk in younger Chinese patients', *Medicine*, 98, p. 22. doi: 10.1097/MD.00000000000015940.

Lux, G. and Demling, L. (1983) '100 years of gastroscopy', *Fortschritte der Medizin*, 101(4), pp. 107–112.

Manes, G. *et al.* (2019) 'Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline', *Endoscopy*, 51(05), pp. 472–491.

Masci, E. *et al.* (2001) 'Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study', *The American journal of gastroenterology*, 96(2), pp. 417–423.

McCarty, T. R., Gulati, R. and Rustagi, T. (2020) 'Efficacy and safety of peroral cholangioscopy with intraductal lithotripsy for difficult biliary stones: a systematic review and meta-analysis', *Endoscopy*, 53(02), pp. 110–122.

Navaneethan, U. *et al.* (2015) 'Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis', *Gastrointestinal Endoscopy*, 81(1), pp. 168–176. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.017.

Navaneethan, U. *et al.* (2016) 'Digital, single-operator cholangiopancreatography in the diagnosis and management of pancreatobiliary disorders: a multicenter clinical experience (with video)', *Gastrointestinal Endoscopy*, 84(4), pp. 649–655.

Ponsioen, C. Y. *et al.* (1999) 'Value of brush cytology for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis', *Endoscopy*, 31(04), pp. 305–309.

R Enns 1, M A Eloubeidi, K Mergener, P S Jowell, M S Branch, T M Pappas, J. B. (2002) 'ERCP-related perforations: risk factors and management', *Endoscopy*, 34, pp. 293 – 298. doi: 10.1055/s-2002-23650.

Ribeiro, T. F. *et al.* (2022) 'Development of a combined Deep learning model for automatic detection of multiple gastrointestinal lesions in device-assisted enteroscopy using convolutional neural networks', *Gastrointestinal Endoscopy*, 95(6), p. AB459.

Rösch, T. *et al.* (2004) 'ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study', *Gastrointestinal endoscopy*, 60(3), pp. 390–396.

Schmidt H (2020) *Primär biliäre Zirrhose (PBC)*,
<https://eref.thieme.de/print/section/coGastro00082/4-10.pdf>. doi:
10.1055/b000000107.

Stassen, P. *et al.* (2021) 'Clinical practice patterns in indirect peroral cholangiopancreatography: outcome of a European survey'.

Stassen, P. M. C. *et al.* (2021) 'Diagnostic accuracy and interobserver agreement of digital single-operator cholangioscopy for indeterminate biliary strictures', *Gastrointestinal Endoscopy*, 94(6), pp. 1059–1068.

Strassburg et al (2017) *Autoimmune Lebererkrankungen (AILE)*, *Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*.

Tischendorf, J. J. W. *et al.* (2007) 'Transpapillary intraductal ultrasound in the evaluation of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis', *Scandinavian journal of gastroenterology*, 42(8), pp. 1011–1017.

Turowski, F. *et al.* (2018) 'Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography with SpyGlassDS™: results of a multicenter retrospective cohort study', *Surgical endoscopy*, 32(9), pp. 3981–3988.

Uradomo, L. T., Lustberg, M. E. and Darwin, P. E. (2006) 'Effect of physician training on fluoroscopy time during ERCP', *Digestive diseases and sciences*, 51(5), pp. 909–914.

Vandervoort, J. *et al.* (2002) 'Risk factors for complications after performance of ERCP', *Gastrointestinal Endoscopy*, 56(5), pp. 652–6. doi: 10.1016/S0016-5107(02)70112-0.

Vavrecka A, Jancula L, Novotny I, M. P. (1994) 'Endoscopic therapy of biliary diseases', *Bratisl Lek Listy*, 95(9), pp. 421–4.

Walk, L. (1966) 'The history of gastroscopy', *Clio Medica*, 1, pp. 209–222.

Yadav, D. and Lowenfels, A. B. (2006) 'Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review', *Pancreas*, 33(4), pp. 323–330.

Zinsser, E. *et al.* (1999) 'Erfolgs- und komplikationsraten der diagnostischen und der therapeutischen endoskopischen retrograden cholangiopankreatikographie - Eine prospektive studie', *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 37, pp. 707 – 713.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Mark Ellrichmann für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meinem Ehemann Frederic, meinen Eltern sowie meiner gesamten Familie und Freunden für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken.