

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 1
Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

**Retrospektive Analyse der Komplikationsrate nach Einlage von
Plastikstents bei malignen und benignen Gallengangsstenosen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Fabian Görnert

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	PD Dr. Dirk Walter
Korreferent:	Prof. Dr. Thomas Walther
Tag der mündlichen Prüfung:	09.02.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie	1
1.1.1 Indikationen.....	1
1.1.2 Komplikationen.....	2
1.1.2.1 Post-ERCP-Pankreatitis.....	2
1.1.2.2 Cholangitis	3
1.1.2.3 Blutung	4
1.1.2.4 Perforation	5
1.2 Stents	6
1.2.1 Historie	6
1.2.2 Abmessungen	7
1.2.3 Plastikstents.....	8
1.2.4 Metallstents.....	9
1.2.5 Indikation.....	10
1.2.6 Komplikationen.....	11
1.3 Erkrankungen der Gallenwege.....	12
1.3.1 Benigne Erkrankungen.....	12
1.3.1.1 Orthotope Lebertransplantation.....	12
1.3.1.2 Cholelithiasis	14
1.3.1.3 Gallenleckage	14

1.3.1.4	Leitlinien	15
1.3.2	Maligne Erkrankungen.....	15
1.3.2.1	Distale Stenosen.....	16
1.3.2.2	Hiläre Stenosen	17
1.3.2.3	Leitlinien	17
1.4	Zielsetzung	18
2	Patienten und Methoden	19
2.1	Patientenkollektiv	19
2.1.1	Patientendaten	22
2.1.2	Definitionen	22
2.1.2.1	Katheterassoziierte Komplikationen.....	22
2.1.2.2	Vorzeitige Stentwechsel.....	24
2.2	Statistische Methoden.....	25
2.2.1	Bearbeitung der Patientendaten.....	25
2.2.2	Statistische Analyse	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Patientendaten	27
3.1.1	Geschlecht & Alter.....	28
3.1.2	Diagnosen	29
3.2	Stentimplantationen.....	30
3.2.1	Indikationen.....	32
3.2.2	Komplikationen und Einfluss der Krankheitsätiologie	33
3.2.2.1	Einfluss der Stentanzahl	36
3.2.2.2	Einfluss der Stentgröße	38
3.3	Gemischte binäre logistische Regressionsanalyse.....	39

4	Diskussion.....	41
4.1	Benigne Indikationen	41
4.1.1	Posttransplantationsstenosen.....	41
4.1.2	Postoperative Stenosen.....	42
4.2	Maligne Indikationen	43
4.2.1	Pankreaskarzinome	43
4.2.2	Cholangiokarzinome	44
4.3	Einfluss der Stentparameter	45
4.4	Limitationen	45
4.5	Konklusion.....	46
5	Quellen.....	47
6	Zusammenfassung	57
7	Summary	59
	Schriftliche Erklärung.....	VIII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auswahl verschiedener Plastikstentmodelle	9
Abbildung 2: Auswahl verschiedener Metallstentmodelle	10
Abbildung 3: Bismuth-Klassifikation	16
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Zusammensetzung der finalen Kohorte	21
Abbildung 5: Histogramm der männlichen Studienteilnehmer	29
Abbildung 6: Histogramm der weiblichen Studienteilnehmerinnen	29
Abbildung 7: Diagnosen der Studienteilnehmer	30
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für benigne und maligne Indikationen	34
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für singuläre und multiple Stenteinlagen	37
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für singuläre Stents der Größen 7 Fr und > 7 Fr	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpopulation und Stentcharakteristika	28
Tabelle 2: Verteilung der Menge an implantierten Stents pro Eingriff	31
Tabelle 3: Verteilung der Stentgrößen der implantierten Stents	31
Tabelle 4: Verteilung der Stentlängen der implantierten Stents	32
Tabelle 5: Stentliegedauer der verschiedenen Indikationen	33
Tabelle 6: Verteilung der programmierten und vorzeitigen Stentwechsel	35
Tabelle 7: Verteilung der Indikationen der vorzeitigen Stentextraktionen/ -wechsel ..	36
Tabelle 8: Migration der implantierten Stents	36
Tabelle 9: Logistische Regressionsanalyse	40

Abkürzungsverzeichnis

AS	Anastomosenstenose
CT	Computertomographie
DDLT	<i>Deceased donor liver transplantation</i> /Totlebertransplantation
DHC	<i>Ductus hepatocholedochus</i>
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>
FCSEMS	<i>Fully covered self-expandable metal stent</i> Vollbeschichteter selbstexpandierender Metallstent
Fr	French
KI	Konfidenzintervall
LDLT	<i>Living donor liver transplantation</i> / Lebendlebertransplantation
mPER	<i>Median premature exchange rate</i> /Mediane vorzeitige Wechselrate
mSP	<i>Median stent patency</i> /Mediane Stentliegedauer
NAS	Nicht-Anastomosenstenose
OLT	Orthotope Lebertransplantation
OR	<i>Odds Ratio</i> /Chancenverhältnis
PCSEMS	<i>Partially covered self-expandable metal stent</i> Vollbeschichteter selbstexpandierender Metallstent
PEP	Post-ERCP-Pankreatitis
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
SEMS	<i>Self-expandable metal stent</i> /Selbstexpandierender Metallstent
U/l	Unit/Liter

1 Einleitung

1.1 Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) findet sowohl bei diagnostischen als auch bei therapeutischen Indikationen Anwendung und wurde erstmalig 1968 von Dr. W. S. McCune beschrieben.¹ Die erste Papillotomie wurde im Jahr 1974 durchgeführt.²

Bei einer ERCP wird nach Sedierung des Patienten das Duodenoskop zunächst oral eingeführt, unter Sicht in Richtung Duodenum vorgeschoben und anschließend mittels der angebrachten Seitblickoptik im Duodenum die *Papilla duodeni major* aufgesucht. Unter Durchleuchtung können hier, nach retrograder Applikation von Kontrastmittel, der *Ductus hepatocholedochus* (DHC) inklusive der restlichen Gallengänge sowie der *Ductus pancreaticus* dargestellt werden. Mit Hilfe dieser Untersuchung ist es möglich, Gallensteine oder sonstige Stenosen der Gallengänge zu detektieren und in der gleichen Sitzung zu behandeln.

Der große Vorteil der ERCP liegt in ihren vielfältigen Verwendungsmöglichkeiten, da sie sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eingesetzt werden kann. Aufgrund der höheren Invasivität und den damit verbundenen Risiken im Vergleich zu anderen hochwertigen diagnostischen Bildgebungen, wie der Computer- oder Magnetresonanztomographie sowie der Magnetresonanztomographie, findet die ERCP heutzutage jedoch primär zu therapeutischen Zwecken Anwendung.³⁽⁵⁶⁸⁾

1.1.1 Indikationen

Unter den endoskopischen Eingriffen ist die ERCP mit der höchsten Komplikationsrate assoziiert. Dieser Umstand erfordert eine strenge Indikationsstellung und die Durchführung durch einen erfahrenen Endoskopiker.

Die häufigste Indikation einer therapeutischen ERCP ist die Choledocholithiasis. Diese tritt häufig in Kombination mit einer Cholangitis oder biliären Pankreatitis auf, weshalb in der Folge nicht selten die Indikation für eine Cholezystektomie gestellt werden muss. Benigne Stenosen der Gallengänge können Folge einer primär oder sekundär

sklerosierenden Cholangitis sein. Zudem sind postoperative Strikturen oder Gallenleckagen nach Cholezystektomie oder orthotoper Lebertransplantation möglich. Maligne Stenosen sind meist nur noch palliativ behandelbar.³⁽⁵⁶⁸⁾

1.1.2 Komplikationen

Aufgrund der stetigen Weiterentwicklung der Technik und damit einhergehender Verbesserung der Untersuchungsbedingungen sowie der zunehmenden Erfahrung des Untersuchers kann bei modernen Eingriffen eine fortschreitende Reduktion der Komplikationsrate beobachtet werden. Dennoch ist die ERCP auch 40 Jahre nach ihrer Erstbeschreibung noch immer sehr risikobehaftet und unter den endoskopischen Eingriffen weiterhin der mit der höchsten Komplikationsrate.⁴

1.1.2.1 Post-ERCP-Pankreatitis

Die Post-ERCP-Pankreatitis (PEP) ist die häufigste Komplikation in Folge einer ERCP. Etwa 3,5 % der behandelten Patienten sind davon betroffen. Eine PEP kann in unterschiedlicher Ausprägung auftreten. In 90 % der Fälle ist sie mild bis mäßig ausgeprägt.⁵⁽⁵⁸⁰⁰⁾ Schwere oder gar letale Verläufe sind jedoch ebenfalls dokumentiert.⁶

Eine PEP ist klinisch definiert als ein neu aufgetretener oder aggravierter Abdominalschmerz, der mit einer Erhöhung der Serumlipase über 200 U/l 24 Stunden nach der ERCP einhergeht.

Anhand der Dauer des resultierenden notwendigen Krankenhausaufenthalts lassen sich verschiedene Schweregrade der Pankreatitis ableiten. Eine milde PEP liegt definitionsgemäß bei einer Hospitalisierung von zwei bis drei Tagen vor. Bei einer Liegedauer von vier bis zehn Tagen wird von einer moderaten PEP gesprochen. Eine schwere PEP wird ab einem Krankenhausaufenthalt von 10 Tagen oder aufgrund der Indikationsstellung einer perkutanen oder chirurgischen Entlastung definiert. Ebenso gilt die Entwicklung einer hämorrhagischen Pankreatitis mit Nekrosen oder Pseudozysten als schwere Form der PEP.^{4,7}

Verschiedene Risikofaktoren begünstigen das Auftreten einer PEP. Unterschieden wird hierbei zwischen patientenbezogenen und interventionsbezogenen Risikofaktoren.⁸ In einer Meta-Analyse von Studien aus den Jahren 2002 bis 2012 konnten mehrere statistisch signifikante Risikofaktoren erfasst werden. Hierunter fallen in absteigender

Signifikanz das weibliche Geschlecht, eine durchgemachte Pankreatitis in der Vorgeschichte des Patienten, eine endoskopische oder Precut-Sphinkterotomie sowie eine Dysfunktion des *Sphinkter Oddi*.⁹ Weitere mit der Intervention assoziierte signifikante Risikofaktoren, welche das Auftreten einer PEP begünstigen können, sind eine fehlende Dilatation des Gallengangs, ein frustraner Versuch der Gallensteinextraktion sowie vermehrte Kontrastmittelinjektionen in das Pankreas. Zudem steigt das Risiko einer PEP durch Beteiligung eines unerfahrenen Untersuchers sowie in Folge einer schwierigen oder frustranen Kanülierung.⁸ Die Definition einer erschwerten Kanülierung unterliegt primär der subjektiven Wahrnehmung und Einschätzung des Untersuchers. Neben der Erfahrung des Endoskopikers ist sie ferner nicht zuletzt vom zu untersuchenden Patienten abhängig. In verschiedenen Studien wurden in der Vergangenheit daher diverse objektivierbare Definitionen aufgestellt.

Die *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) definiert eine erschwerte Kanülierung, sobald der Eingriff länger als fünf Minuten in Anspruch nimmt sowie nach fünf frustranen Kanülierungsversuchen der *Papilla duodeni major* oder mehr als einer nicht beabsichtigten Kanülierung des *Ductus pancreaticus*. Jede dieser Komplikationen gilt als Risikofaktor für eine PEP.^{5(S808),10(S657)}

1.1.2.2 Cholangitis

Das Risiko einer Cholangitis nach ERCP wird auf 1,4–3 % beziffert und hat in den letzten Jahren aufgrund steigender Fallzahlen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Eine Routineprophylaxe hat sich im Rahmen der periinterventionellen Antibiose bei einer unselektierten Patientenkohorte allerdings als nicht risikosenkend herausgestellt. Das Auftreten einer Cholangitis nach ERCP ist insbesondere von der Drainagefähigkeit der Gallenwege abhängig. Bei voraussichtlich verringerter biliärer Drainage wirkt sich eine Antibiotikaprophylaxe folglich durchaus positiv auf das Outcome des Patienten aus und ist im Anschluss der ERCP so lange fortzuführen, bis eine adäquate Drainage vorliegt. Obstruktive Gallengangserkrankungen (z. B. Gallengangskarzinom, Caroli-Syndrom) sind daher mit einem erhöhten Risiko für eine postinterventionelle Cholangitis behaftet. In solchen Fällen ist eine periinterventionelle Antibiotikaprophylaxe empfehlenswert. Gleiches gilt für einen möglichst sparsamen Gebrauch von Kontrastmittel während der Untersuchung.^{3(S69),4,11}

Bei endoskopischen Eingriffen besteht allgemein ein erhöhtes Infektionsrisiko. Bei der ERCP im Speziellen ist dieses jedoch durch die Beschaffenheit des Duodenoskops, welche eine unvollständige Säuberung begünstigen kann, zusätzlich erhöht.⁴ In einer kanadischen multizentrischen Studie wurde an 7 % der untersuchten Proben aus ERCP-Behandlungsstätten ein Erregerwachstum nachgewiesen.¹² Die fortschreitende Resistenzentwicklung gegen moderne Antibiotika verschärft diesen Umstand zusätzlich.^{13,14}

1.1.2.3 Blutung

In Folge einer ERCP kann es in 1–2 % der Fälle zu Blutungen kommen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer solchen Blutung ist stark abhängig von den Gerinnungsparametern des Patienten sowie der Art des Eingriffs. Insbesondere Sphinkterotomien sind mit Blutungen assoziiert.^{3(S70),15}

Post-ERCP-Blutungen treten in bis zu 30 % der Fälle noch während oder unmittelbar nach Beendigung des Eingriffs auf. Sie können allerdings auch bis zu zwei Wochen nach dem Eingriff auftreten und in der Folge meist eine Reintervention indizieren.^{3(S70),16,17}

Die Entscheidung über die Behandlung der Blutung hängt primär von deren Schweregrad sowie der aus ihr resultierenden Beeinträchtigung der Untersuchung ab. Kleinere Sickerblutungen sistieren häufig spontan oder aufgrund der Kompression durch die Stentimplantation. Sie können auch nach Abschluss der Intervention behandelt werden. Stärkere Blutungen, die die Sicht während der Intervention stark beeinträchtigen, gilt es direkt und unter Schonung der Gallengänge zu behandeln.^{3(S70)}

Unterschieden wird bei Post-ERCP-Blutungen zwischen leichten, moderaten und schweren Blutungen. Der zentrale Parameter dieser Klassifikation ist die unterschiedliche Indikation von Bluttransfusionen. Eine leichte Blutung liegt bei einem Hämoglobin-Abfall von < 3 g/dl und fehlendem Bedarf einer Bluttransfusion vor. Bei Behandlung mit bis zu vier Bluttransfusionen, aber noch ohne Indikation einer angiographischen Intervention, wird von einer moderaten Blutung ausgegangen. Sobald eine endoskopische oder chirurgische Reintervention zur Blutstillung oder mehr als vier Bluttransfusionen notwendig sind, liegt eine schwere Blutung vor.⁴

In verschiedenen Studien wurden diverse Risikofaktoren für das Auftreten einer Post-ERCP-Blutung erfasst. Hierzu zählen eine vorhandene Koagulopathie, eine Cholangitis vor der ERCP sowie die Verordnung einer medikamentösen Antikoagulation innerhalb der ersten drei Tage nach der Sphinkterotomie. Eine dokumentierte Blutung im Rahmen einer vorangegangenen Sphinkterotomie erhöht ebenfalls das Risiko einer erneuten Blutung.¹⁸ Unter den Risikofaktoren sind Koagulopathien, impaktierte Gallensteine im DHC sowie ein Karzinom der *Papilla duodeni major* mit besonders starken Blutungen assoziiert.⁴

Behandlungsbedürftige Blutungen setzen neben dem endoskopischen auch einen klinischen Blutungsnachweis voraus. Als solche zählen Hämatemesis, Meläna oder Hämatochezie, welche mit einem Hämoglobinabfall von $> 2 \text{ g/dl}$ oder Transfusionsbedarf assoziiert sind.¹⁷

1.1.2.4 Perforation

Perforationen sind mit weniger als 1 % eine sehr seltene Komplikation im Zuge einer ERCP und können verschiedene Lokalisationen und Ursachen haben.

Aufgrund von Manipulation durch das Endoskop können sie im Ösophagus, Magen und Duodenum auftreten. In Folge von forciertem Drahtvorschub sind Perforationen auch intrahepatisch möglich. Insbesondere post-operative anatomische Anomalien gelten hierfür als Risikofaktor. Die häufigste Ursache für eine Perforation ist jedoch die Sphinkterotomie.^{3(570),4}

Die Computertomographie (CT) ist aufgrund ihrer guten Detektionsrate von Kontrastmittelaustritten für die postinterventionelle Diagnostik Mittel der ersten Wahl. In der Regel fallen Perforationen allerdings bereits während der Untersuchung auf. Diese gilt es durch Clips zu verschließen.^{19,20}

Zusätzlich ist es möglich, Stents zur Gallengangsschienung einzulegen. In den überwiegenden Fällen wird anschließend durch konservative Therapie und parenterale Antibiotikagabe ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt. Bei Patienten, bei denen eine solche Behandlung nicht anschlägt, ist eine operative Therapie indiziert.⁴

1.2 Stents

Als Stents werden röhrenförmige Implantate zum Rekanalisieren oder Offenhalten von Hohlorganen bezeichnet. Unterschieden wird je nach Material zwischen Plastikstents und Metallstents.

Das optimale Design eines Plastikstents muss verschiedenen Ansprüchen gerecht werden und mehrere Kriterien erfüllen. Idealerweise sollte der Stent technisch einfach zu implantieren sein. Weiter sollte er die biliäre Stenose effektiv überbrücken, resistent gegen Okklusion sein und gleichzeitig die umgebenden Strukturen wie den Gallengang oder die Duodenalwand nicht verletzen.

Aus der Entwicklung zur Optimierung der Plastikstents im Hinblick auf die unterschiedlichen Ansprüche entstanden in der Folge Modelle in verschiedensten Formen, Größen und Materialien.²¹

1.2.1 Historie

Der erste Fall eines in die Gallengänge eingelegten Stents wurde 1980 beschrieben. Die damals etablierten konservativen Therapieoptionen von Gallengangsstenosen beschränkten sich auf die Anlage einer nasobiliären Sonde oder perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD). Aufgrund der damit einhergehenden großen Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten wurde jedoch die Entwicklung physiologischerer Alternativen angestrebt. Zur Überbrückung des Tumors im Gallengang wurde 1980 noch das abgeschnittene Ende eines Angiographie-Katheters verwendet. Das damals vorhandene Instrumentarium erlaubte nur die Einlage eines Stents der Größe von sieben French (Fr, $3 \text{ Fr} \triangleq 1 \text{ mm}$). Obwohl neben der Größe des Stents auch die eher starren und rauen Führungsdrähte die Implantation erschwerten, war die Einlage dieses ersten Single-Pigtail-Katheters zunächst erfolgreich. Der Stent migrierte im Laufe der Behandlung jedoch aufwärts. Die zudem auftretende Cholangitis ließ den Verdacht auf eine Okklusion des Stents zu. In der Folge wurde die Vergrößerung der Stentdurchmesser zur Verbesserung der Durchlässigkeit angestrebt.²²

In den folgenden Jahren wurde diese Technik weiter optimiert. Zur Verhinderung der Stentmigration wurden neben der Verwendung eines Doppel-Pigtail-Katheters²³ auch die Einlage eines geraden Stents mit Seitenklappen („*side flaps*“) dokumentiert.

Die erste Einlage eines solchen Stents mit dem Durchmesser von 10 Fr wurde 1981 von Huibregtse et al. beschrieben. Da die Endoskope damals für solche Stentgrößen noch nicht ausgelegt waren, musste der Stent per Gastroskop eingelegt werden.²⁴ Die beobachtete signifikant verlängerte Liegedauer des Stents sowie das verbesserte Outcome des Patienten, förderten in der Folge die Entwicklung neuer Endoskope, die die Implantation größerer Stents ermöglichen sollten.²¹

Im Laufe der Zeit wurden Stents der Größen 7 Fr bis 12 Fr getestet.²⁵ Es zeigte sich jedoch, dass bei Einlage von Stents mit einem größeren Durchmesser als 10 Fr lediglich der Schwierigkeitsgrad der Intervention erhöht wurde, nicht jedoch die Öffnungsrate der Stents bzw. die Prognose des Patienten.^{26–28} Daher gelten 10 Fr als optimaler Kompromiss zwischen technisch einfacher Intervention und effektiver Stentwirkung.²¹

Ende der 1980er wurden dann die ersten Versuche von Behandlungen mittels selbstexpandierender Metallstents (SEMS) veröffentlicht.^{29,30} Anders als bei den vorherigen Plastikstents war ein Wechsel dieser Metallstents nicht vorgesehen. Dies führte mit zunehmender Liegedauer zu einer verringerten Durchgängigkeit aufgrund progredienter Gewebsüberwucherung des Stentlumens. In der Folge wurden aus diesen frühen Modellen der SEMS partiell („*partially covered SEMS*“, PCSEMS) und vollbeschichtete („*fully covered SEMS*“, FCSEMS) SEMS entwickelt. Diese sind mit einem Polymer überzogen, welches die Gewebsproliferation verhindern und dadurch eine längere Durchgängigkeit der Stents gewährleisten soll.³¹⁽⁵⁴⁵⁾

1.2.2 Abmessungen

Heute sind Plastikstents in Größen von 5–12 Fr und Längen von 1–18 cm erhältlich.³² Als Stentlänge wird üblicherweise die Strecke zwischen den proximalen und distalen Seitenklappen oder Pigtails definiert. Teilweise gibt die Stentlänge jedoch auch die Länge des gesamten Stents an. In diesen Fällen werden die Seitenklappen oder Pigtails mit in die Berechnung der Stentlänge einbezogen.

Bei der Auswahl der optimalen Stentlänge steht die Gewährleistung einer adäquaten Drainage im Vordergrund. Gleichzeitig wird versucht, die kleinstmögliche Endoprothese auszuwählen, um Verletzungen des Gallengangs oder des Duodenums vorzubeugen.

Der ausgewählte Stent ragt nach Implantation in der Regel 1–2 cm über das proximale

Ende der Obstruktion und maximal 1 cm in das Duodenum. Ein größerer intraduodener Stentanteil ginge mit einem erhöhten Risiko einer Duodenalperforation einher.^{21,33}

1.2.3 Plastikstents

Plastikstents werden aus verschiedenen Materialien gefertigt. Besonders verbreitet sind Stents aus Polyethylen, Polyurethan oder Polytetrafluorethylen (Teflon). Studien haben einen Zusammenhang zwischen dem Reibungskoeffizienten des verwendeten Materials und dem Auftreten von Stentokklusionen zeigen können. Bei der Wahl des optimalen Materials müssen allerdings noch weitere Kriterien berücksichtigt werden.

Teflon hat von den drei aufgeführten Materialien den kleinsten Reibungskoeffizienten und ist daher am wenigstens anfällig für das Auftreten von Verkrustungen im Stentlumen.³⁴ Allerdings sind aus Teflon gefertigte Stents steifer und haben dadurch ein größeres Perforationsrisiko.

Aus Polyurethan gefertigte Stents wurden im Verlauf der Behandlung spröde. Bei Stentextraktion bestand somit das erhöhte Risiko einer Fragmentierung, welches die Entfernung der Stents erschwerte oder gar komplett unmöglich machte.

In der Folge entwickelte sich Polyethylen zum bevorzugten Material für Plastikstents. Trotz des im Vergleich zu Teflon größeren Reibungskoeffizienten konnten gleiche Stentliegedauern nachgewiesen werden.³⁵ Aus Polyethylen gefertigte Stents sind zudem robust und gleichzeitig verhältnismäßig elastisch, weshalb Verletzungen der Gallengänge oder der Duodenalwand bei diesen Stents eher selten sind.²¹

Plastikstents müssen in regelmäßigen Abständen gewechselt werden. Die genauen Wechselintervalle divergieren in der Literatur und sind individuell unterschiedlich. In der Regel ist ein Wechsel nach spätestens drei Monaten indiziert.^{3(S87)}

Unterschieden wird zwischen geraden, Single-Pigtail- und Doppel-Pigtail-Plastikstents. Der überwiegende Teil der Plastikstents findet in Form von geraden oder Doppel-Pigtail-Stents für die Drainage der Gallenwege Verwendung. Bei der Drainage des Pankreas fällt die Wahl meist auf gerade oder Single-Pigtail-Stents.³⁶ Die verschiedenen Formen der Stents können die initiale Einlage oder das spätere Entfernen erleichtern sowie den Gallefluss verbessern.³²

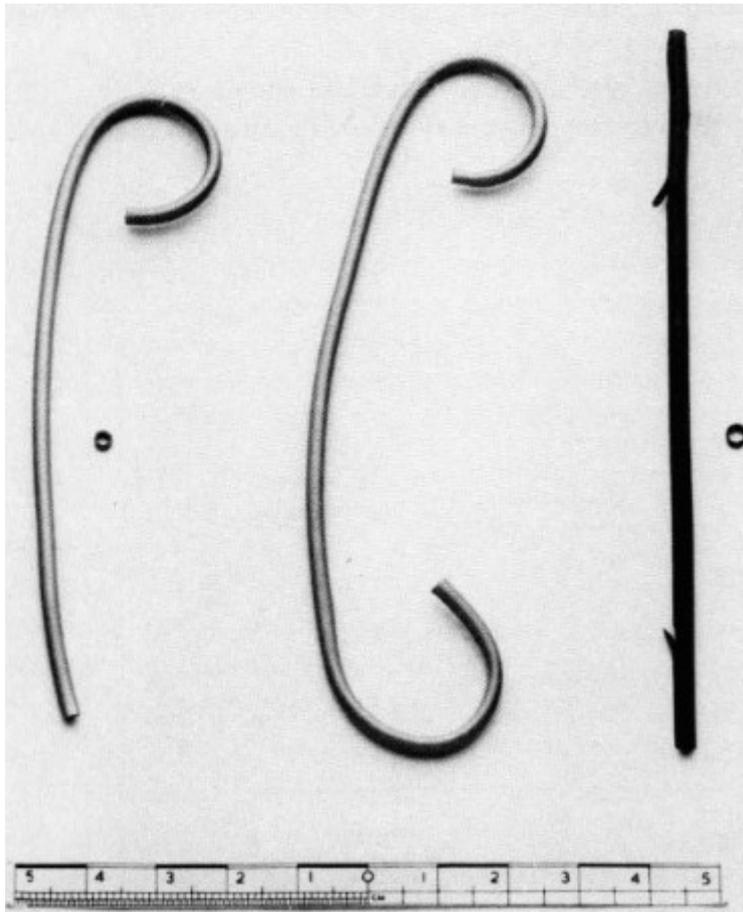


Abbildung 1: Auswahl verschiedener Plastikstentmodelle²⁵

8 Fr Single-Pigtail-Stent, 8 Fr Doppel-Pigtail-Stent, 10 Fr gerader Stent (von links nach rechts) Speer AG, Cotton PB, MacRae KD. Endoscopic management of malignant biliary obstruction: stents of 10 French gauge are preferable to stents of 8 French gauge. *Gastrointest Endosc.* 1988;34(5):412–417

1.2.4 Metallstents

Selbstexpandierende Metallstents sind maschenartig aufgebaut und werden zunächst in komprimierter Form in das Zielorgan eingebracht, bevor sie sich bis zu einem festgelegten Durchmesser entfalten. Durch die Aufstellkräfte dieser Stents wird das Zielorgan adäquat offengehalten. Zumeist bestehen diese selbstexpandierenden Stents aus Metalllegierungen wie Nitinol, Platinol oder Edelstahl.^{3(533–34),32} Nitinol ist im Klinikalltag das Material der Wahl, obwohl sich in verschiedenen Studien kein Material als den anderen signifikant überlegen dargestellt hat.^{37,38}

Metallstents können unbeschichtet, teilbeschichtet und vollbeschichtet sein. Die Migrationsrate unbeschichteter Metallstents ist aufgrund der Gewebsproliferation über den Stent kleiner als bei den beschichteten Stents. Damit einher gehen allerdings auch ein frühzeitiger Verschluss und eine fehlende Extraktionsmöglichkeit dieser

Stents.^{32,39,40} Aufgrund dessen ist ein Verschluss unbeschichteter Metallstents ausschließlich durch eine Stentimplantation über den bereits einliegenden Stent behandelbar.^{31(S45)}



Abbildung 2: Auswahl verschiedener Metallstentmodelle⁴¹

10 Fr Plastikstent, 10 mm SEMS, 10 mm FCSEMS, 10 mm PCSEMS (von oben nach unten)
Grimm IS, Baron TH. Biliary stents for palliation of obstructive jaundice: choosing the superior endoscopic management strategy. *Gastroenterology*, 2015;149(1), 20-22

1.2.5 Indikation

Die Stentimplantation ist eine etablierte Therapieoption für verschiedene Beschwerden des gesamten Gastrointestinaltrakts, vom Ösophagus über den Magen bis hin zum Kolon. Vorwiegend handelt es sich hierbei um die Überbrückung benignen oder malignen Stenosen.^{3(S34-35)}

Es ist nicht einheitlich definiert, welcher Stent in welcher Situation einzulegen ist. Diese Entscheidung obliegt vorwiegend dem Endoskopiker und seiner Assistenz. Ob eine Behandlung erfolgreich sein wird, hängt zum großen Teil auch von der Wahl des passenden Stents ab.^{3(S86)}

Bei dieser Wahl muss auch das Gesetz von Hagen-Poiseuille berücksichtigt werden. Dieses beschreibt die physikalischen Flussverhältnisse laminarer Strömungen in Röhren.

Eine besondere Bedeutung wird hier dem Radius des Stents zuteil. Eine Verdopplung des Durchmessers führt aufgrund der vierten Potenz zu einer Vergrößerung des Flusses um den Faktor 16.

$$\dot{V} = \frac{\Delta V}{\Delta t} = \frac{\pi \times r^4}{8 \times \eta} \times \frac{\Delta p}{l}$$

Gesetz von Hagen-Poiseuille^{42(S109)}

Die Flusseigenschaften von Blut als viskose Suspension sind aufgrund der damit einhergehenden turbulenten Strömungen nur näherungsweise auf diese Formel übertragbar. Jedoch gilt auch hier die starke Abhängigkeit des Flusses von Länge und Radius der Röhre. Der Radius ist aufgrund seiner vierten Potenz besonders relevant.

Es gilt: Je größer der Durchmesser des Stents ist, desto besser ist seine Drainagefunktion und umso später muss er voraussichtlich gewechselt werden.^{3(S86)}

1.2.6 Komplikationen

Das Einbringen eines oder mehrerer Fremdkörper in den Organismus in Form von Stents kann in der Folge sowohl Akut- als auch Spätkomplikationen auslösen.

Akut kann es durch das Stenting oder die Dilatation mittels Ballons zu Verletzungen des Gallengangs bis hin zur Gallengangsporation kommen. Zudem besteht das Risiko einer Blutung innerhalb der Gallengänge. In diesem Fall wird von einer sogenannten Hämobilie gesprochen.

Durch das Einbringen des Fremdmaterials und der damit einhergehenden Manipulation an den Gallenwegen können Bakteriämien auftreten, die über die typischen Symptome wie Schüttelfrost oder Blutdruckabfall bis hin zu einer Sepsis führen können.^{3(S86–87)}

Die typischen Ursachen für Spätkomplikationen einer Stentimplantation sind okkludierte oder migrierte Stents. Während SEMs kaum migrieren, ist bei Plastikstents in 5–10 % der Fälle eine vorwiegend distale Migration ins Duodenum zu beobachten. Bei Einlage eines gecoverten SEMs in den DHC über den Abgang des *Ductus cysticus* tritt in 10 % eine Cholezystitis auf.

Aus einer zu lang angesetzten Liegedauer kann im Rahmen einer Stentokklusion eine Cholangitis resultieren. Bei nicht ordnungsgemäß eingelegten Stents oder unpassender Größe ebendieser können zudem Druckulzera in der Duodenalwand entstehen.^{3(S86–87)}

Für bessere Behandlungsergebnisse und zur Minimierung des Risikos von Stentverschlüssen bietet sich sogenanntes Multi-Stenting an. Das Einlegen mehrerer Plastikstents ist deutlich effektiver als einfaches Stenting. Bei Multi-Stenting liegt die Erfolgsrate bei 94 %, während einfaches Stenting nur in 54 % der Fälle erfolgreich ist.^{3(S36–37)}

1.3 Erkrankungen der Gallenwege

Interventionsbedürftige Gallengangsstenosen können sowohl auf der Grundlage benigner als auch maligner raumfordernder Prozesse entstehen und werden in intra- und extrahepatische Lokalisation unterteilt. Proximal der Stenose kommt es durch den Gallenstau in der Folge zu einer Erweiterung der Gallengänge. Die Cholestase kann bei den betroffenen Patienten zu Ikterus, Schmerzen, Juckreiz und Leberfunktionsstörungen bis hin zur Leberzirrhose führen.^{43,44}

Die Behandlung erfolgt mit dem vorrangigen Ziel der Wiederherstellung des Gallenabflusses und der Rekanalisierung der Gallenwege zur Symptomlinderung sowie der Verbesserung der Leberfunktion.⁴⁵

1.3.1 Benigne Erkrankungen

Benigne Obstruktionen sind ätiologisch breit gefächert. Postoperative narbige Strikturen als Resultat einer orthotopen Lebertransplantation oder einer Cholezystektomie stehen hier im Vordergrund. Weitere häufige Indikationen stellen eine Gallenleckage, ein temporäres Stenting aufgrund nicht bergbarer Konkremente in den Gallengängen oder Pankreasstrikturen dar.^{3(S35)}

1.3.1.1 Orthotope Lebertransplantation

Gallengangsstenosen in Folge einer orthotopen Lebertransplantation (OLT) können in Anastomosenstenosen (AS) und Nicht-Anastomosenstenosen (NAS) eingeteilt werden. Während sich AS in der Ausbreitung per definitionem auf die Anastomose beschränken, können sich NAS deutlich weiter über das Gallengangssystem ausbreiten. NAS entwickeln sich zudem im Vergleich zu AS früher nach der Transplantation.⁴⁶

Epidemiologisch werden AS häufiger bei Lebendspenden („*living donor liver transplantation*“, LDLT) als bei postmortalen Spenden („*deceased donor liver transplantation*“, DDLT) erfasst.⁴⁷ Über 80 % der nach LDLT auftretenden

Gallengangstenosen sind AS.⁴⁸ Die große Differenz in der Bedeutung der AS für die Entwicklung von Gallengangstenosen bei LDLT und DDLT hat ihren Ursprung in den unterschiedlichen Transplantaten. Im Gegensatz zur DDLT, bei welcher die gesamte Spenderleber transplantiert wird, wird bei der LDLT lediglich ein Teil der Spenderleber und somit ein deutlich kleineres Transplantat eingesetzt. Hierdurch kann es zu deutlichen Kaliberschwankungen zwischen dem Gallengang des Empfängers und jenem des Spenders kommen. In diesen Fällen liegt es in den Händen des operierenden Chirurgen, eine möglichst spannungsfreie und adäquate Anastomose zwischen den Gallengängen herzustellen, um einen guten Gallenabfluss zu ermöglichen. Solch komplizierte Eingriffe begünstigen das Auftreten von AS.^{49–52}

NAS werden primär durch Verletzung der Lebergefäße oder durch Thrombosen verursacht. In Folge der Ischämie kann es zu irreversibler Fibrosierung der Gallengänge kommen.⁵³ Weitere Ursachen, welche mit dem Auftreten von NAS in Verbindung gebracht werden können, sind eine lange kalte oder warme Ischämiezeit des Transplantats sowie eine ABO-Inkompatibilität des Empfängers zum Spenderorgan.^{46,54}

Die endoskopischen Therapiemöglichkeiten bestehen bei AS und NAS gleichermaßen aus einer Sphinkterotomie, Ballondilatation und Stentimplantation.⁴⁹ Gegenstand aktueller Diskussionen ist die Frage, ob die Ballondilatation inklusive Stentimplantation einer alleinigen Ballondilatation bei der Behandlung von Gallengangstenosen überlegen sei. Trotz einer erhöhten Komplikationsrate zeigt die kombinierte Therapie durch Ballondilatation und Stentimplantation insgesamt bessere Ergebnisse.^{55,56} Bei der Therapie von Stenosen in Folge einer LDLT muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Interventionsbedingungen aufgrund von komplexen Stenosen und multiplen Gallenganganastomosen erschwert sein können.^{47,53}

Insgesamt ist die endoskopische Therapie durch die Einlage von großkalibrigen Stents effektiver sowie gleichzeitig deutlich physiologischer und weniger invasiv als die perkutane transhepatische Cholangiographie und dieser deshalb vorzuziehen.⁴⁷ Aufgrund der höheren Evidenz im Vergleich zu SEMS, sind laut Leitlinien der ESGE Plastikstents für die Behandlung benigner Anastomosenstenosen in Folge einer OLT zu bevorzugen.^{57(S921)}

1.3.1.2 Cholelithiasis

Gallensteine haben eine Prävalenz von 15–20 %. Frauen sind bei einem Verhältnis von 2:1 bis 3:1 deutlich häufiger betroffen als Männer. Weitere typische Risikofaktoren sind ein heller Hauttyp, Adipositas, eine positive Familienanamnese, eine vorausgegangene Schwangerschaft sowie ein Alter über 40 Jahre.

Nur 25 % der Betroffenen entwickeln symptomatische Gallensteine. Die restlichen 75 % bleiben symptomlos.

Die initiale Therapie besteht nicht aus einer endoskopischen Steinbergung. Primär erfolgen stattdessen eine symptomatische Therapie und medikamentöse Schmerzlinderung. Bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion der Gallenwege kommen zudem Antibiotika zum Einsatz.

Erst bei cholestatischem Verschluss des DHC ist eine ERCP inklusive Steinextraktion indiziert. Aufgrund der Gefahr einer Cholangiosepsis ist bei gleichzeitigen erhöhten Entzündungsparametern im Zeichen einer Cholangitis eine Notfall-ERCP erforderlich.^{58(S568)}

Bei frustanem Versuch der Steinextraktion können Plastikstents in die Gallenwege implantiert werden, um die Obstruktion zu überbrücken. Neben der Förderung des Gallenflusses verursachen die Stents mechanische Reibung sowie Erosion an den Steinen. Dadurch erleichtern sie die endgültige Extraktion nach ein paar Monaten des temporären Stentings. Dieses Verfahren zeigte sich der initialen kompletten Steinextraktion gegenüber überlegen und wird von der ESGE empfohlen.^{57(S922),59,60}

1.3.1.3 Gallenleckage

Die häufigste Ursache einer Gallenleckage ist die Cholezystektomie. Weitere Ätiologien sind eine Lebertransplantation, Hepatektomie, Biopsie, perkutane transhepatische Cholangiographie oder ein Trauma.⁶¹

Behandelt wird eine Gallenleckage endoskopisch mittels Sphinkterotomie oder Einlage eines Plastikstents. Alternativ können beide Verfahren kombiniert werden. Alle drei Therapieoptionen sind als gleichwertig zu betrachten.^{62,63} Aktuell ist die Kombination einer Sphinkterotomie mit der Einlage eines Plastikstents für vier bis sechs Wochen die Therapie der Wahl bei der Behandlung einer Gallenleckage.^{36,64–67} Voraussetzung für die Indikation einer endoskopischen Therapie mittels Plastikstentimplantation ist laut

Leitlinien der ESGE, dass die Gallenleckage nicht in Folge einer Durchtrennung des *Ductus hepaticus communis* oder DHC entstanden ist.^{57(S921)}

1.3.1.4 Leitlinien

Für die Behandlung von benignen biliären Stenosen empfiehlt die ESGE die temporäre Implantation multipler Plastikstents oder vollbeschichteter SEMs. Die Entscheidung für eine der beiden Stentarten ist abhängig von der Ätiologie und Lokalisation der Stenose, vom Durchmesser des DHC und nicht zuletzt von der Erfahrung des Endoskopikers.^{57(S919)}

Die ESGE unterscheidet bei den Empfehlungen für den weiteren Therapieplan zwischen Plastikstents und vollbeschichteten SEMs. Es wird empfohlen, die maximal mögliche Anzahl an Plastikstents einzulegen und diese nach drei bis vier Monaten zu wechseln. Dieses Prozedere ist über eine Dauer von zwölf Monaten durchzuführen. Ein vollbeschichteter SEMs sollte hingegen einen Durchmesser von 8–10 mm aufweisen und sechs Monate liegen bleiben.^{57(S920)}

Die Entwicklung neuer resorbierbarer Gallengangsstents könnte für die Zukunft bedeutsam werden, da durch sie eine wiederholte Intervention zur Stentextraktion obsolet werden könnte.^{36,68,69}

1.3.2 Maligne Erkrankungen

Maligne Obstruktionen der Gallenwege sollten nach Möglichkeit primär operativ behandelt werden. Allerdings sind 70 % der malignen Gallengangsstenosen bei Diagnosestellung bereits inoperabel, weshalb die Stentimplantation bei malignen Erkrankungen der Gallenwege häufig nur noch im palliativen Setting zur Symptomlinderung stattfindet.⁷⁰ Bei einer zu erwartenden Lebensdauer des Patienten von über sechs Monaten werden selbstexpandierende Metallstents (SEMS) aufgrund ihrer längeren Haltbarkeit bevorzugt.^{3(S35)} SEMs weisen bei diesen Patienten im Vergleich zu Plastikstents eine verringerte Rate an Stentverschlüssen und Stentmigrationen sowie verbesserte Überlebensraten auf.^{71,72}

Gallengangskarzinome werden nach der Bismuth-Klassifikation in vier verschiedene Typen eingeteilt.

Beim Typ I liegt der Tumor unter der Hepatikusgabel. Der linke und rechte Hepatikushauptast können kommunizieren.

Beim Typ II ist die Hepatikusgabel betroffen. Der linke und rechte Hepatikushauptast sind nicht infiltriert, jedoch voneinander separiert.

Beim Typ III reicht der Tumor über die Hepatikusgabel in den rechten (IIIa) oder linken (IIIb) Hepatikushauptast hinein.

Beim Typ IV sind beide Hepatikushauptäste gleichermaßen infiltriert.^{21,58(S570)}

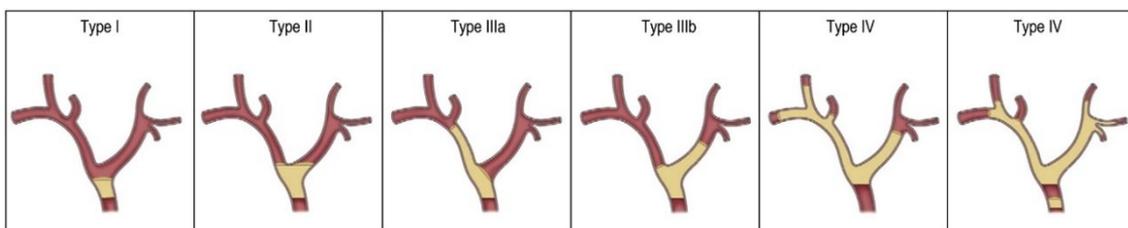


Abbildung 3: Bismuth-Klassifikation^{73(S300)}

De Palma, Giovanni D. Malignant Biliary Obstruction: Hilar. *ERCP*. Elsevier, 2008. 299-311

1.3.2.1 Distale Stenosen

Maligne nicht hiläre distale Gallengangsstenosen sind hauptsächlich auf periampulläre Tumore zurückzuführen. Hierunter fallen das Karzinom der *Papilla duodeni major* (Papillenkarzinom), das Pankreaskopfkarzinom und das distale Cholangiokarzinom. Weitere häufige Primärkarzinome sind das proximale subhiläre Cholangiokarzinom sowie das Gallenblasenkarzinom. Metastasen sind hingegen selten und spielen bei der Ätiologie von distalen Gallengangsstenosen eine untergeordnete Rolle.

Gallengangsobstruktionen aufgrund eines Pankreas-, Gallenblasen- oder Cholangiokarzinoms oder in Folge von Lymphknotenmetastasen führen häufig zu einem Ikterus und gehen nicht selten mit einem fortschreitenden Krankheitsverlauf einher. Einem Teil der betroffenen Patienten kann chirurgisch Linderung der Symptome verschafft werden.²¹

1.3.2.2 Hiläre Stenosen

Maligne hiläre Gallengangsstenosen sind ätiologisch breit gefächert. Das primäre Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor), Metastasen oder Karzinome, welche sich in den Hilus ausbreiten (z. B. das Gallenblasenkarzinom), sind mögliche Ursachen für hiläre Stenosen.

Aufgrund der Inoperabilität der meisten Karzinome bei Diagnosestellung ist meist nur noch eine palliative Behandlung möglich. Betroffene Patienten haben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 10 % eine sehr schlechte Prognose. Der Großteil der Patienten stirbt bereits im ersten Jahr.²¹

1.3.2.3 Leitlinien

Die ESGE spricht sich gegen eine pauschale präoperative Einlage von Stents bei malignen extrahepatischen Stenosen aus. Stattdessen wird die Drainage der Gallenwege nur bei bestimmten symptomatischen Patienten empfohlen. Hierunter fallen Patienten, welche unter einer Cholangitis oder einem Ikterus leiden oder eine verlängerte Wartezeit auf einen Operationstermin vorweisen. Außerdem wird das Stenting vor Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie bei ikterischen Patienten empfohlen.^{57(S912)} Die Entscheidung für eine präoperative Drainage der Gallenwege sollte interdisziplinär und in Abhängigkeit der Umstände und Erfahrung des behandelnden Zentrums getroffen werden.^{57(S918)}

Konkret empfiehlt die ESGE die Einlage eines SEMS von 10 mm Durchmesser für das präoperative Stenting bei malignen extrahepatischen Gallengangsstenosen.^{57(S912)} Die Implantation eines unbeschichteten SEMS bei einer unklaren extrahepatischen Gallengangsobstruktion wird hingegen nicht empfohlen.^{57(S914)}

Bei Auftreten einer Dysfunktion des implantierten Stents, wird zwischen zwei Fällen unterschieden. Im Falle eines dysfunktionalen Plastikstents wird dieser extrahiert und durch einen SEMS ersetzt. Im Falle eines dysfunktionalen SEMS wird dieser durch die zusätzliche Einlage eines Plastikstents oder SEMS in den bereits implantierten SEMS überbrückt.^{57(S915)}

Die ESGE empfiehlt weiter, dass die Beurteilung der Resektabilität von malignen hilären Stenosen vor einer Stentimplantation erfolgen sollte, da diese die Genauigkeit der

gängigen bildgebenden Verfahren, wie der CT oder Magnetresonanztomographie, negativ beeinflussen kann.^{57(S917)}

Im Rahmen eines palliativen Settings ist die Einlage eines unbeschichteten SEMS via ERCP einer chirurgischen oder perkutanen Dekompression der Gallenwege vorzuziehen.^{57(S913,918)} Die Empfehlungen der konkreten palliativen Behandlungen orientieren sich an der Bismuth-Klassifikation der vorliegenden malignen hilären Stenose. Bei Bismuth Typ I und II ist die ERCP überlegen. Bei Bismuth Typ III und IV stellte sich der alleinige Einsatz einer PTCO oder eventuell die Kombination mit einer ERCP als erfolgreicher heraus.^{57(S918)}

1.4 Zielsetzung

Die empfohlene Liegedauer eines Plastikstents im Gallengang kann variieren und unterscheidet sich mitunter von Klinik zu Klinik deutlich. In der Literatur werden drei bis vier Monate als längste planmäßige Wechselperiode beschrieben.⁷⁴ Die Implantation eines oder mehrerer Stents in die Gallengänge ist mit einem gehäuften Auftreten von Komplikationen wie z. B. Cholangitiden oder Stentmigrationen assoziiert. Allein bei malignen Stenosen beträgt die Komplikationsrate von implantierten Plastikstents 30–70 %. SEMS sind mit 19–46 % im Vergleich komplikationsärmer.⁷⁵ Bislang ist unklar, inwiefern sich eine kürzere Liegedauer der Stents auf die Komplikationsrate auswirkt.

Zur Vermeidung frühzeitiger Cholangitiden werden im Frankfurter Universitätsklinikum Plastikstents regelhaft alle sechs bis acht Wochen gewechselt. Dieses geplante Intervall kann sich in Ausnahmefällen weiter verkürzen, wenn klinisch ein erhöhtes Risiko für eine rezidivierende Cholangitis besteht.

Das primäre Ziel der Studie war es folglich zu untersuchen, ob sich die kürzeren Wechselintervalle positiv auf die Reduktion der Komplikationen auswirken und somit für zukünftige Behandlungen empfohlen werden können.

Zudem wurden mögliche Risikofaktoren für vorzeitige Stentwechsel in Abhängigkeit der verwendeten Stentanzahl und -größe sowie der zugrundeliegenden Ätiologie der Gallengangsstenose in die Untersuchung miteinbezogen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für diese retrospektive Studie wurden alle Patienten, welche seit Beginn der hauseigenen Datenerfassung im Dezember 2007 bis Dezember 2019 eine ERCP erhalten haben, untersucht und auf ihre Relevanz für die Fragestellung der Studie hin geprüft.

Die Auswahl der Patienten erfolgte über Daten der endoskopischen Abteilung der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main. Die Daten wurden dabei aus dem Patientenverwaltungsprogrammen ORBIS® mit Hilfe der integrierten Such- bzw. Statistikfunktion gewonnen. Hierbei wurden alle Befunde und Beurteilungen der Interventionen auf den Suchbegriff „Stent“ überprüft. Die erkannten Einträge wurden daraufhin anonymisiert in ein passwortgeschütztes Microsoft® Excel® 2019-Dokument eingebettet.

Die Einträge wurden anschließend mit Hilfe der wie folgt definierten Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert. Gerade Plastikstents werden zur Behandlung von Gallengangsstenosen im Frankfurter Universitätsklinikum sehr selten verwendet. Daher wurden ausschließlich Doppel-Pigtail-Stents untersucht, um eine möglichst homogene Kohorte zu erhalten.

Alle Patienten gaben vor dem endoskopischen Eingriff ihre schriftliche Einwilligung für die Intervention.

Für die Interventionen wurden die Videoduodenoskope „TJF-160 VR“ oder „TJF-Q 180V“ (beide Olympus, Tokyo, Japan) mit einem Außendurchmesser von 11,3 mm und einem Arbeitskanal von 4,2 mm verwendet. Zudem kamen Doppel-Pigtail-Stents der Größen 5–10 Fr sowie Längen zwischen 4 cm bis 15 cm zum Einsatz (Optimed, Deutschland).

Die vorliegende retrospektive Studie wurde vom institutionellen Prüfungsausschuss des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität genehmigt (Studien-ID: 74/19).

Einschlusskriterien:

- Einlage mittels ERCP
- Einlage von mindestens einem Doppel-Pigtail-Plastikstent
- Einlage in mindestens einen Gallengang
- Einlage zusätzlicher Metallstents oder Pankreasstents möglich
- Bekanntes Extraktionsdatum

Ausschlusskriterien:

- Patienten < 18 Jahre
- Ausschließliche Einlage von Metallstents oder Nicht-Doppel-Pigtail-Plastikstents
- Ausschließliche Einlage eines Stents in den *Ductus pancreaticus*
- Anlage einer PTCD
- Fehlendes Extraktionsdatum aufgrund von Klinikwechsel oder Tod
- Mangelnde Compliance der Patienten und Nicht-Einhalten der vorgesehenen Wechselintervalle
- Außerplanmäßige Stentwechsel aufgrund nicht-stentassoziierter Umstände (z. B. private Gründe des Patienten)

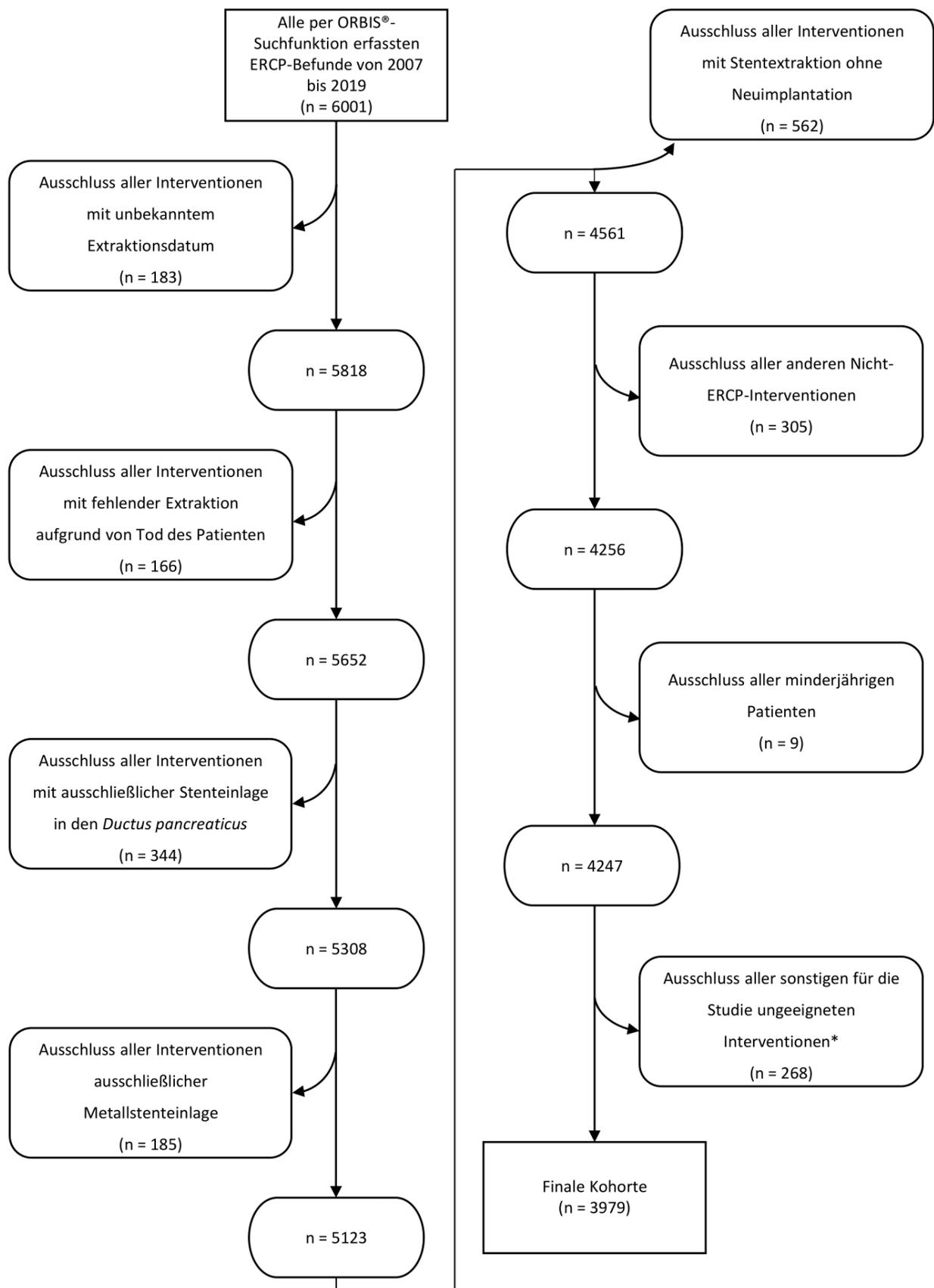


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Zusammensetzung der finalen Kohorte

*Vorzeitige Stentextraktionen im Rahmen einer ERCP aufgrund anderer Indikationen (z. B. Biopsien, prä-Chemotherapie, post-PTCD-Anlage, Spülung, Steinextraktion) oder aus privaten Gründen des Patienten. Weitere Ausschlusskriterien waren deutlich verlängerte Liegezeiten aufgrund Non-Compliance des Patienten oder zwischenzeitlicher Behandlung in einer anderen Klinik.

2.1.1 Patientendaten

Nach Auswahl der studienrelevanten Untersuchungen wurden die Einträge auf folgende Parameter untersucht und für die Statistik erfasst:

- Patientenalter
- Geschlecht
- Diagnose
- Anzahl der eingelegten Stents
- Größte Länge und größter Durchmesser der eingelegten Stents
- Stentersteinlage, Stentwechsel oder Therapiewiederaufnahme nach Auslassversuch
- Doppel-Pigtail-Gallengangsstent eventuell in Kombination mit einem Metallstent oder Pankreasstent
- Stentliegedauer
- Vorzeitiger Stentwechsel
- Ursache des vorzeitigen Stentwechsels
- Migration des Stents

Bei Auswahl der Daten durch die Such- und Statistikfunktion von ORBIS® wurden laufende Therapien aufgrund der zu diesem Zeitpunkt noch nicht erfolgten Extraktionen teilweise unvollständig erfasst. Diese fehlenden Informationen bezüglich Stentliegedauer und etwaiger bei Stentextraktion dokumentierter Komplikationen wurden während der Bearbeitung der Einträge manuell in ORBIS® überprüft und ergänzt.

2.1.2 Definitionen

2.1.2.1 Katheterassoziierte Komplikationen

Katheterassoziiert sind all jene Komplikationen, welche im Rahmen der Stentbehandlung auftreten und vor dem Routinewechseltermin zu einer vorzeitigen Vorstellung des Patienten in der Klinik inklusive Stentextraktion führen. Diese liegen unabhängig von dem sich anschließenden Prozedere im Sinne einer fortgeführten Stentbehandlung oder eines Auslassversuchs vor. Folgende katheterassoziierte Komplikationen wurden definiert:

Cholangitis:

Eine Cholangitis wurde erfasst, wenn sie als solche in der Patientenakte dokumentiert wurde, der Patient zum Zeitpunkt der Aufnahme Fieber oder einen Infekt hatte, sich bei der Untersuchung in den Gallengängen Eiter entleerte oder der Verdacht auf eine Cholangiosepsis bestand. Eine bei vorzeitiger Wiedervorstellung des Patienten in der ERCP nachgewiesene totale oder subtotale Stentokklusion wurde ebenfalls als Marker für eine Cholangitis erfasst.

Stentmigration:

Eine Stentmigration wurde als Abwesenheit eines zuvor in den Gallengängen platzierten Stents definiert. Weiter wurde bei der Migration des oder der eingelegten Stents zwischen komplettem Spontanabgang und inkompletter Migration unterschieden. Bei Spontanabgang war mindestens einer der zuvor implantierten Stents bei Wiedervorstellung nicht mehr in situ auffindbar. Eine Teilmigration wurde erfasst, sobald der implantierte Stent vom Endoskopiker bei Stentextraktion nicht mehr ordnungsgemäß im Gallengang liegend vorgefunden wurde.

Cholestase:

Eine Cholestase wurde für den vorzeitigen Stentwechsel als ursächlich angesehen, wenn bei den Patienten ein Ikterus, entfärbter Stuhl, dunkler Urin oder erhöhte Cholestaseparameter (Bilirubin, Gamma-Glutamyl-Transferase, Alkalische Phosphatase) auftraten und gleichzeitig keine klinischen Anzeichen für eine Cholangitis vorlagen.

Gallenleckage:

Das Austreten von Gallenflüssigkeit ohne Nachweis einer Okklusion oder Migration des einliegenden Stents wurde als Gallenleckage definiert. Darunter fiel auch der endoskopische Nachweis einer Nekrosehöhle.

Blutung:

Blutungen wurden erst ab therapiepflichtigem Grad als katheterassoziierte Komplikation gewertet.

Bei der Untersuchung der Ätiologie einer Cholestase oder Cholangitis war nicht immer eine Differenzierung zwischen Stentokklusion und anderen Auslösern, wie z. B. das

Fortschreiten der Grunderkrankung, möglich. Aus diesem Grund sind Stentokklusionen sowohl bei Fällen von Cholangitis als auch von Cholestase enthalten.

Weitere katheterassoziierte Komplikationen waren Nekrosen, Parasitenbefall, Abszesse, Pankreatitisschübe, Rezidivverdacht bei Gallensteinen, undefinierbare Schmerzen, Leberversagen oder inkrustierte Konkremente. Diese wurden als „Andere“ erfasst.

2.1.2.2 Vorzeitige Stentwechsel

Plastikstents werden im Frankfurter Universitätsklinikum regelhaft alle sechs bis acht Wochen gewechselt. Wenn nach dem Empfinden des Endoskopikers, z. B. aufgrund einer inkompletten Drainage des Gallengangs, ein zusätzlich erhöhtes Risiko für eine frühe Cholangitis besteht, kann sich die Einliegedauer in Ausnahmefällen noch weiter verkürzen.

Die im Vergleich zur Literaturempfehlung etwas verkürzten Wechselintervalle wurden in Frankfurt aus verschiedenen Gründen etabliert.

Bei benignen Stenosen, wie z. B. Strikturen nach Transplantationen, chronischen Pankreatitiden oder postoperativen Strikturen, war die Beschleunigung des Dilatationsprozesses das Ziel. Bei Gallensteinen wurde ein Interventionsintervall von vier bis sechs Wochen zwischen den Stein- oder Stentextraktionen nach einer Cholezystektomie angesetzt, sofern keine Indikation für eine längere Behandlung vorlag. Weiter traten bei malignen Stenosen erfahrungsgemäß gehäuft Cholangitiden auf, weshalb auch hier ein kürzeres Wechselintervall gewählt wurde.

Als vorzeitige Stentwechsel wurden in der vorliegenden Studie daher alle Interventionen definiert, die vor der nach sechs bis acht Wochen geplanten ERCP aufgrund von Komplikationen durchgeführt werden mussten.

2.2 Statistische Methoden

2.2.1 Bearbeitung der Patientendaten

Mit Hilfe der Suchfunktion des Patientenverwaltungsprogramms ORBIS® konnten alle relevanten endoskopischen Berichte zwischen Dezember 2007 und Dezember 2019 erfasst werden. Die gewonnenen Daten wurden anschließend mit Hilfe eines Microsoft® Excel® 2019-Dokuments zu einer Datenbank organisiert. In dieser Datenbank konnten die Berichte zunächst auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie geprüft und zudem bereits einfache statistische Berechnungen durchgeführt werden. So erfolgte die Berechnung des Patientenalters zum Zeitpunkt der ersten Behandlung und der Zeitintervalle zwischen den Stenteinlagen bzw. der Verweildauer der eingelegten Stents. Außerdem konnten die absoluten Häufigkeiten von Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Diagnose, Stentabmessungen sowie Stentanzahl und Vorliegen eines vorzeitigen Wechsels inklusive der ursächlichen Komplikation ermittelt werden.

2.2.2 Statistische Analyse

Die statistische Datenauswertung wurde mittels „IBM SPSS Statistics Version 22.0“ (International Business Machine Corporation, Endicott, NY, USA) und „R Version 4.0.4“ (R Core Team (2021), R: Eine Programmiersprache und -umgebung für statistische Berechnungen, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden p -Werte $\leq 0,05$ definiert. Alle durchgeführten Tests waren zweiseitig.

Aufgrund der vorliegenden Studienkonstellation mit fortlaufender Behandlung der Patienten und dadurch wiederholter Stenteinlagen wurden die Daten in einer fallbasierten logistischen Regressionsanalyse ausgewertet. Mögliche Zusammenhänge von Endpunkten mit dichotomen Variablen wurden mit Hilfe gemischter binärer logistischer Regressionsmodelle bewertet. Als Endpunkte wurden vorzeitige Stentwechsel definiert.

Sowohl die logistische Regression als auch die multiple lineare Regression versuchen auf Grundlage einer Anzahl von unabhängigen Prädiktoren eine abhängige Zielgröße möglichst genau vorherzusagen. Der wesentliche Unterschied beider Modelle besteht darin, dass anders als bei der linearen Regression, bei welcher quantitative und somit

metrisch skalierte Zielgrößen verwendet werden, bei der logistischen Regression nominale Indikatorvariablen zum Einsatz kommen.^{76(S115)}

Ein großer Teil der Studienpopulation wurde im Rahmen der endoskopischen Therapie mehr als einmal mit mindestens einem Stent versorgt. Dadurch entstehen neben den Querschnittsdaten aus der Gesamtheit der Studienpopulation auch individuenpezifische Longitudinaldaten aufgrund der zeitlich wiederholten Beobachtungen der einzelnen Patienten. Zur Berücksichtigung dieser individuenpezifischen Effekte wurde daher eine gemischte binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Bei dieser werden zusätzlich zu den festen Populationseffekten zufällige Effekte der einzelnen Patienten berücksichtigt. Daher eignen sich diese Modelle vor allem für die Analyse von Langzeitstudien.^{77(S35,253)}

Im Anschluss an univariate Analysen wurden, zur Erfassung möglicher signifikanter Abhängigkeiten, multivariate Analysen durchgeführt. Die multivariaten Modelle wurden mittels Rückwärtsselektion und eines p -Werts $> 0,1$ als Ausschlusskriterium erstellt. Zur Darstellung der verschiedenen Stentliegedauern im Untersuchungszeitraum wurde die Kaplan-Meier-Kurve verwendet.

Darüber hinaus wurden nicht-parametrische Tests wie der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test oder der χ^2 -Test zur Analyse nicht-normalverteilter Datensätze durchgeführt. Während der χ^2 -Test beim Vorliegen von Nominaldaten herangezogen wird,^{76(S75)} müssen die Daten für den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mindestens ordinalskaliert sein.^{76(S71)}

Folglich wurde für den Vergleich der Patientenkohorten mit benignen und malignen Indikationen der χ^2 -Test herangezogen, um beispielsweise die Signifikanz der nominalskalierten Geschlechterverteilung der Patienten zu überprüfen. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test kam hingegen u. a. als Signifikanztest beim Vergleich der ordinalskalierten Altersverteilungen der benignen und malignen Gruppe zum Einsatz.

Alle Analysen wurden mit dem Fokus auf vorzeitige Stentwechsel oder -extraktionen durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

Mit Hilfe der Suchfunktion von ORBIS® konnten 6001 Interventionen ermittelt werden. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien ergaben sich 3979 für die Studie relevante Berichte von Stenteinlagen, welche sich auf 1199 Patienten verteilen. Bei der Erfassung der Daten wurde außerdem zwischen Patienten mit einmaligen Stenteinlagen und Patienten mit wiederholten Interventionen unterschieden. Beide Gruppen sind ungefähr gleich groß, wobei die Gruppe einmaliger Stenteinlagen leicht überwiegt (51,1%). Eine Übersicht der Patientendaten ist in **Tabelle 1: Studienpopulation und Stentcharakteristika** dargestellt.

Tabelle 1: Studienpopulation und Stentcharakteristika

	Gesamt	Benigne	Maligne	p-Wert
Alter [Jahre], Median, Spanne	63 (18–97)	59 (18–97)	69 (22–95)	< 0,0001
Männlich, n (%)	692 (57,7)	464 (56,8)	228 (59,7)	0,415
Einmalige Stenteinlage, n (%)	618 (51,5)	432 (52,9)	186 (48,7)	0,193
Indikation, n (%)				
OLT-Stenose		110 (9,2)		
ITBL post OLT		37 (3,1)		
Postoperativ		152 (12,7)		
Chronische Pankreatitis		38 (3,2)		
Gallensteine		319 (26,6)		
PSC		42 (3,5)		
Akute Pankreatitis		27 (2,3)		
Unklare Stenose		30 (2,5)		
Andere benigne*		62 (5,2)		
CCA			127 (10,6)	
HCC			36 (3,0)	
Pankreaskarzinom			75 (6,3)	
Kolorektales Karzinom			46 (3,8)	
Gallenblasenkarzinom			19 (1,6)	
Andere maligne*			79 (6,6)	

* Diagnosen mit < 1 % wurden unter „Andere benigne“/„Andere maligne“ zusammengefasst.

OLT = Orthotope Lebertransplantation; ITBL = Ischemic Type Biliary Lesion; PSC = Primär sklerosierende Cholangitis, CCA = Cholangiozelluläres Karzinom; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; Andere benigne (Sekundär sklerosierende Cholangitis, OLT-Leckage), Andere maligne (Papillenkarzinom, Mammakarzinom)

3.1.1 Geschlecht & Alter

Von den 1199 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 692 männlich (57,6 %) und 507 (42,4 %) weiblich. Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der initialen Stentimplantation lag bei 63 Jahren (Spanne: 18–97 Jahre). Die Altersverteilung der Studienpopulation ist in **Abbildung 5** und **Abbildung 6** dargestellt.

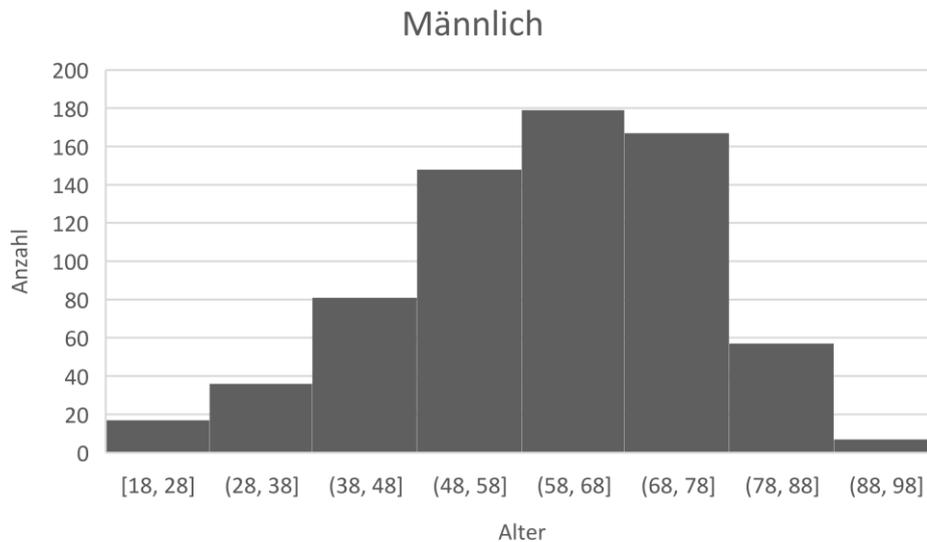


Abbildung 5: Histogramm der männlichen Studienteilnehmer
Gesamtanzahl: 692

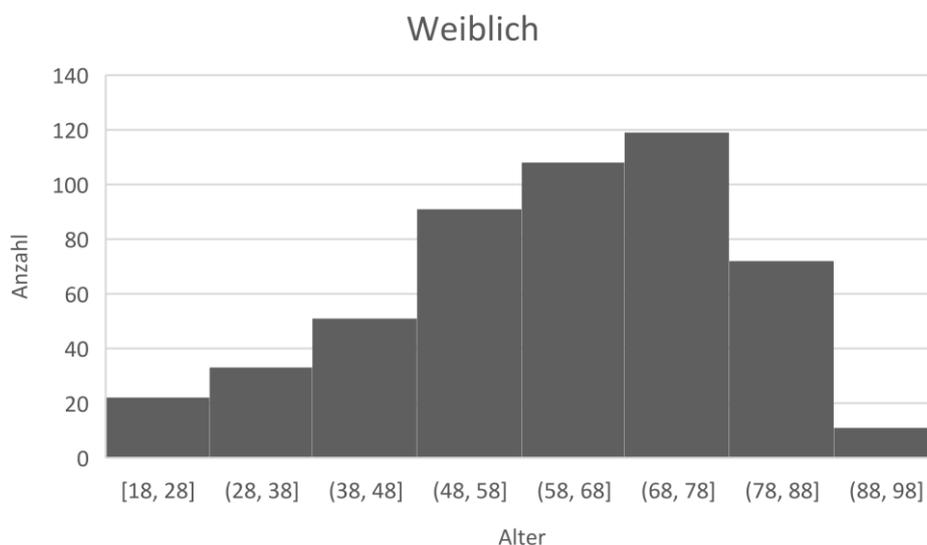


Abbildung 6: Histogramm der weiblichen Studienteilnehmerinnen
Gesamtanzahl: 507

3.1.2 Diagnosen

Mit 319 betroffenen Patienten (26,6 %) ist das Gallensteinleiden die häufigste diagnostizierte Indikation für eine Stenttherapie. Dahinter folgen postoperative Stenosen (n = 152, 12,7 %) und das cholangiozelluläre Karzinom (n = 127, 10,6 %). Die weiteren Diagnosen sind in **Abbildung 7** dargestellt. Eine genaue Auflistung der klinischen Charakteristika findet sich in **Tabelle 1**.

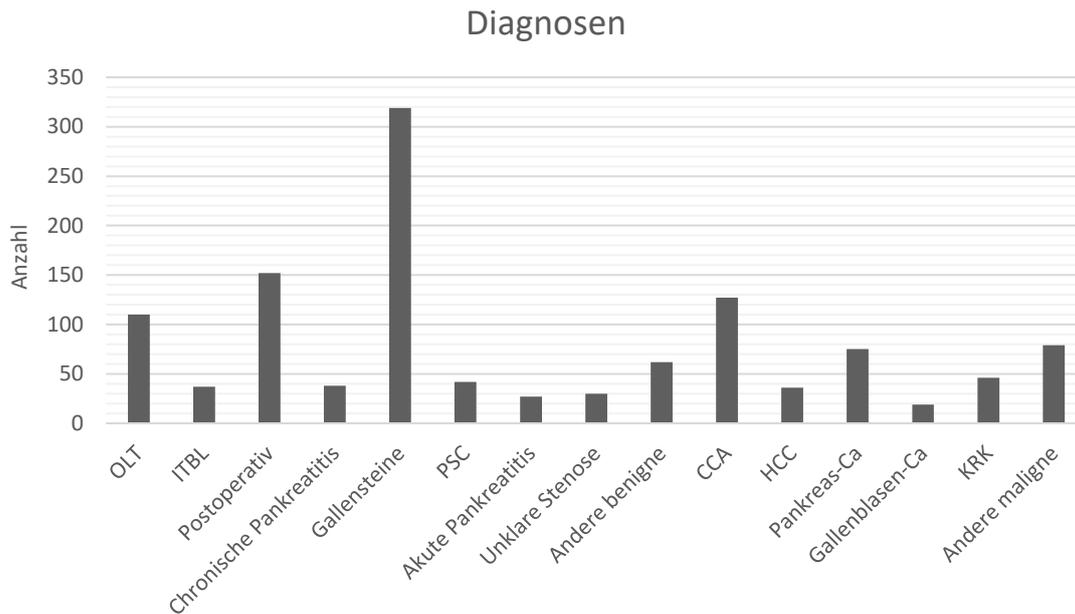


Abbildung 7: Diagnosen der Studienteilnehmer

OLT = Orthotope Lebertransplantation; ITBL = Ischemic Type Biliary Lesion; PSC = Primär sklerosierende Cholangitis, CCA = Cholangiozelluläres Karzinom; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; KRK = Kolorektales Karzinom

3.2 Stentimplantationen

Insgesamt wurden 3979 Fälle von Stentimplantationen in die Studie aufgenommen. In 1199 Fällen (30,1 %) wurde die initiale Stentimplantation bei Therapiebeginn beschrieben. In weiteren 2660 Fällen (66,9 %) lagen wiederholte Stentimplantationen im Zuge der Therapie vor und in 120 Fällen (3 %) wurde die Behandlung nach bereits abgeschlossener Therapie oder Auslassversuch wieder aufgenommen.

Im weit überwiegenden Teil der Untersuchungen wurden ausschließlich Doppel-Pigtail-Plastikstents in die Gallengänge implantiert (n = 3730, 93,7 %). Zudem wurden ebenfalls simultane Einlagen von Doppel-Pigtail-Stents in die Gallengänge und den *Ductus pancreaticus* (n = 162, 4,1 %) sowie Metallstentimplantationen (n = 87, 2,2 %) erfasst.

In den meisten Fällen (n = 1777, 44,7 %) wurde bei der Untersuchung ein einzelner Stent in die Gallengänge eingelegt. Direkt dahinter folgt die Einlage von zwei Stents (n = 1485, 37,3 %). Die maximale Anzahl an eingelegten Stents betrug 7 Stents (n = 2, 0,1 %). Eine genauere Auflistung findet sich in **Tabelle 2**.

Tabelle 2: Verteilung der Menge an implantierten Stents pro Eingriff

Anzahl implantierter Stents, n = 3979	n	%
1	1777	44,7
2	1485	37,3
3	503	12,6
4	167	4,2
5	39	1
6	6	0,2
7	2	0,1

Die verwendeten Stentgrößen reichen von 5 Fr bis 11 Fr. Am weitest häufigsten wurden Stents mit einem Durchmesser von 10 Fr (n = 3369, 84,7 %) eingelegt. Ein Überblick findet sich in **Tabelle 3**.

Tabelle 3: Verteilung der Stentgrößen der implantierten Stents

Stentgröße [Fr], n = 3977*	n	%
5	3	0,1
7	233	5,9
9	367	9,2
10	3369	84,7
11	5	0,1

*Zwei Einträge enthielten keine Angaben zu der verwendeten Stentgröße.

Die Längen der verwendeten Stents variieren stark und reichen von 4 cm bis 15 cm. Der Großteil der Stents wies eine Länge von 9 cm auf (n = 1517, 38,2 %), gefolgt von Stents mit einer Länge von 7 cm (n = 999, 25,2 %) (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Verteilung der Stentlängen der implantierten Stents

Stentlänge [cm], n = 3971*	n	%
4	13	0,3
5	434	11
7	999	25,2
9	1517	38,2
10	57	1,5
11	785	19,8
12	4	0,1
13	137	3,4
15	25	0,6

*Acht Einträge enthielten keine Angaben zu der verwendeten Stentlänge.

3.2.1 Indikationen

Bei dem Großteil der Patienten (n = 817, 68,1 %) wurde die Indikation für die Stenttherapie auf Grundlage einer benignen Erkrankung gestellt. In deutlich weniger Fällen (n = 382, 31,9 %) war die Stenttherapie aufgrund einer malignen Erkrankung indiziert.

Die häufigste benigne Indikation für das Stenting war eine Stenose der Gallengänge in Folge einer orthotopen Lebertransplantation (n = 835, 21 %), gefolgt von Ischemic Type Biliary Lesions (n = 504, 12,7 %).

Die häufigste maligne Indikation waren cholangiozelluläre Karzinome (n = 527, 13,2 %) sowie kolorektale Karzinome (n = 185, 4,6 %).

Die Rate von vorzeitigen Stentextraktionen bzw. -wechseln war bei malignen Indikationen signifikant höher im Vergleich zu Therapien von benignen Erkrankungen ($p < 0,0001$). Bei malignen Erkrankungen lag die Rate bei 28,1 % (n = 354). Im Gegensatz dazu wurde bei benignen Erkrankungen in lediglich 15,2 % (n = 412) der Fälle ein vorzeitiger Stentwechsel vorgenommen.

Ein Überblick zu den verschiedenen Indikationen und Stentliegedauern findet sich in **Tabelle 5**.

Tabelle 5: Stentliegedauer der verschiedenen Indikationen

Indikation	n, (%)	Stentliegedauer gesamt [Tage]
		Median, (Spanne)
Benigne	2719 (68,3)	37 (1–120)
OLT-Stenose	835 (21)	38 (2–107)
ITBL post OLT	504 (12,7)	39,5 (1–92)
Postoperativ	436 (11)	35 (1–120)
Chronische Pankreatitis	137 (3,4)	42 (7–107)
Gallensteine	436 (11)	37,5 (3–86)
PSC	113 (2,8)	30 (2–67)
Akute Pankreatitis	43 (1,1)	42 (20–84)
Unklare Stenose	64 (1,6)	41,5 (4–77)
Andere benigne*	151 (3,6)	34,5 (6–78)
Maligne	1260 (31,7)	35 (2–87)
CCA	527 (13,2)	38 (2–87)
HCC	148 (3,7)	33 (5–68)
Pankreaskarzinom	136 (3,4)	33 (5–68)
Kolorektales Karzinom	185 (4,6)	34 (3–84)
Gallenblasenkarzinom	102 (2,6)	31 (6–84)
Andere maligne*	162 (4,1)	33 (2–86)

*Diagnosen mit < 1 % wurden unter „Andere benigne“/„Andere maligne“ zusammengefasst.

OLT = Orthotope Lebertransplantation; ITBL = Ischemic Type Biliary Lesion; PSC = Primär sklerosierende Cholangitis, CCA = Cholangiozelluläres Karzinom; HCC = Hepatozelluläres Karzinom

3.2.2 Komplikationen und Einfluss der Krankheitsätiologie

In 766 Fällen (19,3 %) wurde der zuvor implantierte Stent vorzeitig gewechselt. Dem gegenüber stehen 3213 Fälle (80,7 %), in denen der Stent im Zuge eines elektiven Stentwechsels extrahiert wurde.

Die mediane Stentliegedauer vorzeitig gewechselter oder extrahierter Stents betrug 17 Tage (Spanne: 1–75), während programmierte Stentwechsel oder -extraktionen im

Median nach 41 Tagen (Spanne: 14–120) durchgeführt wurden. Die Rate vorzeitiger Stentwechsel war bei Stentimplantationen aufgrund einer malignen Erkrankung (n = 354, 28,1 %) signifikant höher im Vergleich zu benignen Indikationen (n = 412, 15,2 %, $p < 0,0001$, **Abbildung 8**).

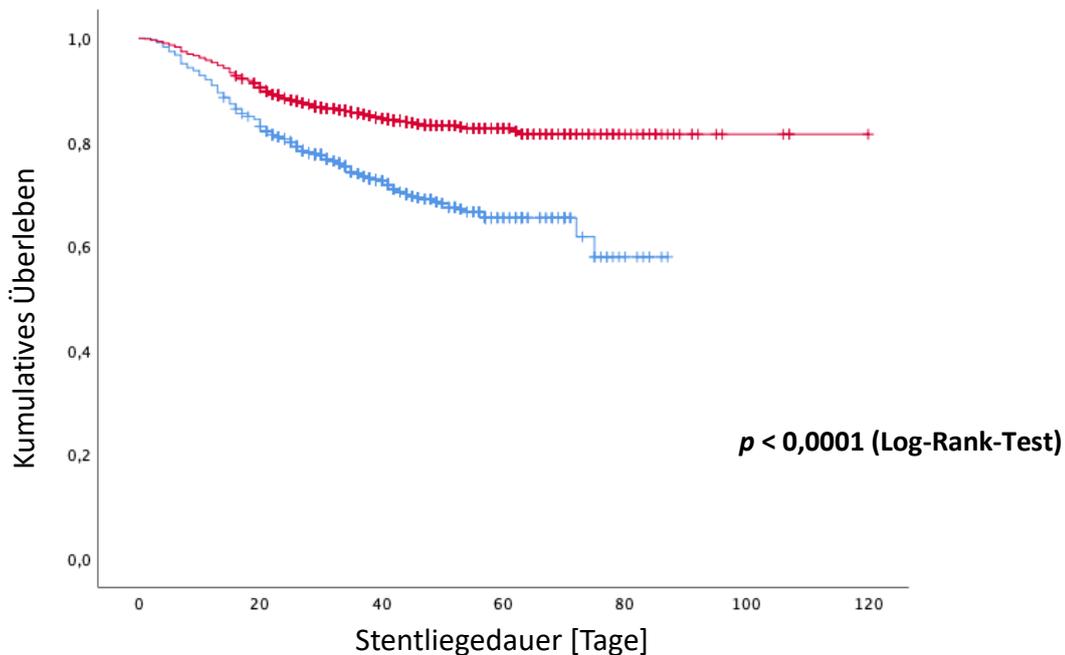


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Wahrscheinlichkeit eines vorzeitigen Stentwechsels innerhalb von 120 Tagen für benigne und maligne Indikationen

Blau = Maligne (n = 1260); Rot = Benigne (n = 2719); Zensiert = Programmierte Wechsel

Die Spannweite der Raten vorzeitiger Stentwechsel war innerhalb beider Gruppen homogen. In der benignen Gruppe betrug die Spannweite 10–28 %. Lediglich bei den nicht näher definierten anderen benignen Indikationen wurde mit 34 % ein einzelner Ausreißer nach oben erfasst. Maligne Strikturen wiesen mit 34–50 % eine ähnlich enge Spannweite auf. Im Vergleich mit jenen aus der benignen Gruppe waren diese Behandlungen jedoch deutlich komplikationsreicher. Bezogen auf die Stenteinlagen insgesamt, wurde bei Stentimplantationen aufgrund eines Gallenblasenkarzinoms die höchste Rate vorzeitiger Stentwechsel festgestellt (50 %). Die niedrigste Rate vorzeitiger Stentwechsel lag im untersuchten Patientenkollektiv bei chronischen Pankreatitiden vor (11 %). Eine genauere Darstellung des Auftretens programmierter und vorzeitiger Stentwechsel bezogen auf die verschiedenen Indikationen findet sich in **Tabelle 6**.

Tabelle 6: Verteilung der programmierten und vorzeitigen Stentwechsel

Indikation	Programmierter Stentwechsel [Tage] n; Median, (Spanne)	Vorzeitiger Stentwechsel [Tage] n; Median, (Spanne)	Vorzeitige Wechsel /Programmierte Wechsel Rate an vorzeitigen Wechseln
Benigne	2307 (84,8 %)	412 (15,2 %)	18 %
OLT-Stenose	746; 41 (17–107)	89; 17 (2–54)	12 %
ITBL post OLT	421; 42 (20–92)	83; 20 (1–46)	20 %
Postoperativ	340; 40 (16–120)	96; 17 (1–63)	28 %
Chronische Pankreatitis	123; 42 (26–107)	14; 22,5 (7–37)	11 %
Gallensteine	385; 40 (19–86)	51; 15 (3–53)	13 %
PSC	89; 35 (19–67)	24; 16 (2–36)	27 %
Akute Pankreatitis	39; 42 (23–84)	4; 26 (20–44)	10 %
Unklare Stenose	52; 43 (22–77)	12; 17,5 (4–43)	23 %
Andere benigne*	112; 41 (16–78)	39; 17 (7–49)	34 %
Maligne	906 (72 %)	354 (28,1 %)	39 %
CCA	393; 42 (14–87)	134; 17 (2–75)	34 %
HCC	106; 37 (17–68)	42; 16,5 (5–53)	40 %
Pankreaskarzinom	93; 41 (18–82)	43; 22 (3–57)	46 %
Kolorektales Karzinom	130; 42 (20–84)	55; 14 (3–57)	42 %
Gallenblasenkarzinom	68; 37 (21–84)	34; 24,5 (6–54)	50 %
Andere maligne*	73; 39 (21–86)	36; 13 (2–42)	49 %

*Diagnosen mit < 1 % wurden unter „Andere benigne“/„Andere maligne“ zusammengefasst.

OLT = Orthotope Lebertransplantation; ITBL = Ischemic Type Biliary Lesion; PSC = Primär sklerosierende Cholangitis; CCA = Cholangiozelluläres Karzinom; HCC = Hepatozelluläres Karzinom

Als Hauptgrund für eine vorzeitige Stentextraktion wurde eine Cholangitis erfasst, welche in 556 Fällen (72,6 %) dokumentiert wurde (**Tabelle 7**).

Bei 263 (8,2 %) der 3213 programmierten Stentwechsel wurde im Zuge der Untersuchung trotz Beschwerdefreiheit eine der in **Tabelle 7** aufgeführten Indikationen für einen vorzeitigen Stentwechsel dokumentiert.

Tabelle 7: Verteilung der Indikationen für die vorzeitigen Stentextraktionen oder -wechsel

Grund für vorzeitigen Stentwechsel, n = 766	n (%)	Benigne Indikationen	Maligne Indikationen	p-Wert
Cholangitis	556 (72,6)	284 (68,9)	272 (76,8)	< 0,0001
Stentmigration	41 (5,4)	27 (6,6)	14 (4)	0,002
Cholestase	106 (13,8)	49 (11,9)	57 (16,1)	< 0,0001
Leckage	29 (3,8)	27 (6,6)	2 (0,6)	0,51
Blutung	11 (1,4)	5 (1,2)	6 (1,7)	0,36
Andere*	23 (3,0)	20 (4,9)	3 (0,8)	0,29

*(Nekrose, Abszess, Pankreatitis, Schmerzen, Leberversagen, Rezidiv der Choledocholithiasis)

In den meisten Fällen (n = 3573, 90 %) wurde keine Migration der einliegenden Stents dokumentiert (**Tabelle 8**)

Tabelle 8: Migration der implantierten Stents

Migration, n = 3979	n	%
Keine	3573	90
Spontanabgang aller Stents	148	3,7
Inkompletter Abgang	225	5,7
Spontanabgang einzelner Stents nach multipler Stentimplantation	33	0,8

3.2.2.1 Einfluss der Stentanzahl

Um die Anzahl der pro Eingriff implantierten Stents als möglichen Einflussfaktor auf die Komplikationsrate zu erfassen, wurden Eingriffe, bei denen nur ein Stent implantiert wurde (n = 1777, 44,7 %) mit jenen, bei denen mehrere Stents eingelegt wurden

(n = 2202, 55,3 %), verglichen.

Die mediane Stentliegedauer in der Gruppe der singulären Stents betrug 34 Tage (Spanne: 1–87), während sie in der Gruppe der multiplen Stents bei 41 Tagen (Spanne: 1–120) lag.

Die Rate vorzeitiger Stentwechsel war in der Gruppe der singulären Stents (n = 409, 23 %) signifikant ($p < 0,0001$) höher als in der Gruppe der multiplen Stents (n = 357, 16,2 %) (**Abbildung 9**).

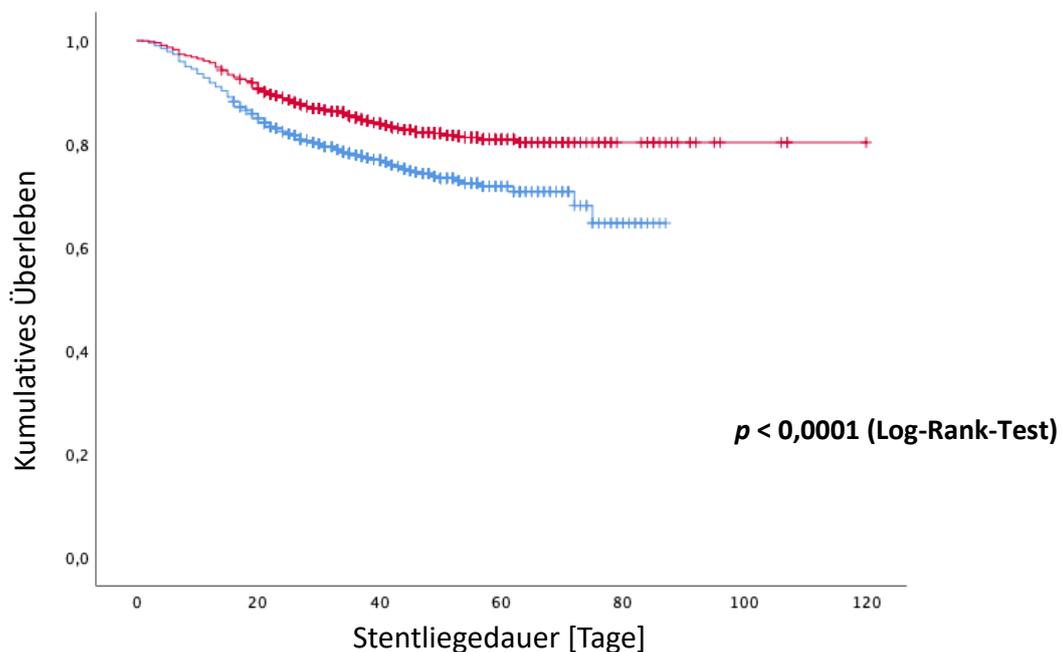


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Wahrscheinlichkeit eines vorzeitigen Stentwechsels innerhalb von 120 Tagen bei singulären und multiplen Stenteinlagen

Blau = Singulärer Stent (n = 1777); Rot = Multiple Stents (n = 2202);
Zensiert = Programmierte Wechsel

Bei der ausschließlichen Untersuchung von benignen Indikationen konnte diese signifikante Differenz ebenfalls festgestellt werden ($p < 0,0001$). Hier stehen 259 Fälle (20 %) in der singulären Stent-Gruppe 153 Fällen (10,7 %) aus der multiplen Stent-Gruppe gegenüber.

Bei malignen Indikationen konnte hingegen keine signifikante Differenz festgestellt werden ($p = 0,071$). Hier liegen 150 Fälle (31 %) in der singulären Stent-Gruppe und 204 Fälle (26,2 %) in der multiplen Stent-Gruppe vor.

3.2.2.2 Einfluss der Stentgröße

Zur Untersuchung eines möglicherweise erhöhten Okklusionsrisikos bei singulären Stents der Größe 7 Fr wurden die Stentliegedauern von 7-Fr-Stents (n = 128, 7,2 %) mit jenen größerer singulärer Stents (n = 1469, 92,2 %) verglichen.

Die mediane Stentliegedauer der 7-Fr-Gruppe betrug 28 Tage (Spanne: 2–79). In der Nicht-7-Fr-Gruppe lag der Median bei 34 Tagen (Spanne: 1–87, $p = 0,001$).

Die Rate vorzeitiger Stentwechsel oder -extraktionen war in der 7-Fr-Gruppe (n = 40, 31,3 %) signifikant höher ($p = 0,007$) als in der Nicht-7-Fr-Gruppe (n = 369, 22,4 %, **Abbildung 10**).

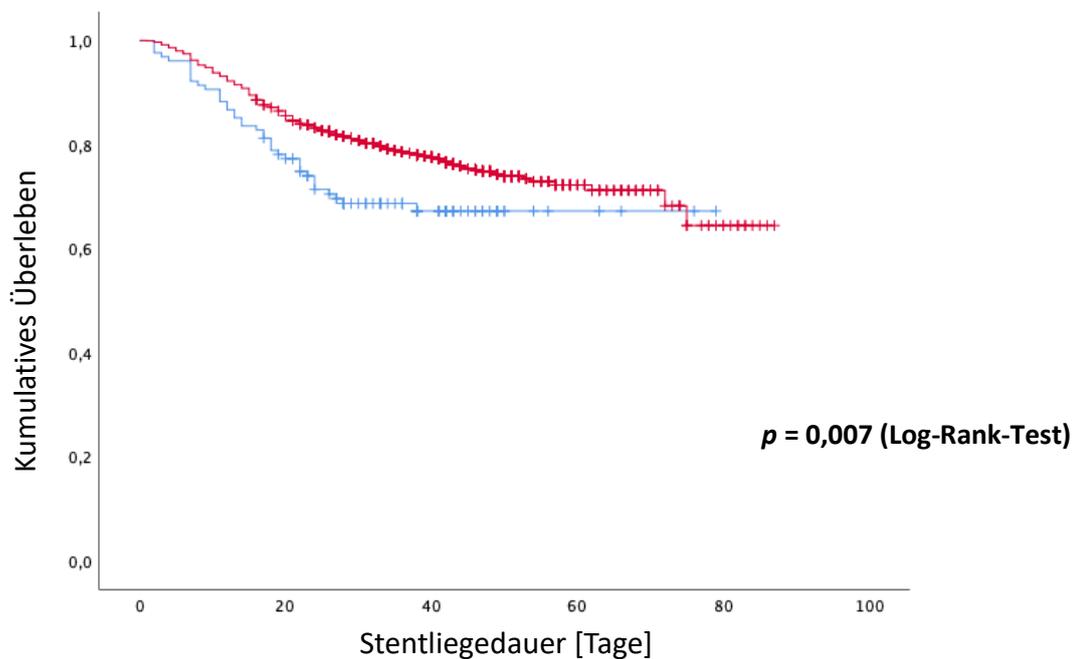


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Wahrscheinlichkeit eines vorzeitigen Stentwechsels innerhalb von 120 Tagen bei Implantation eines singulären Stents der Größen 7 Fr und > 7 Fr

Blau = 7 Fr (n = 128); Rot = > 7 Fr (n = 1649); Zensiert = Programmierte Wechsel

Auch hier konnte diese signifikante Differenz bei der ausschließlichen Untersuchung benigner Indikationen bestätigt werden ($p = 0,001$).

Es stehen 31 Fälle (34,8 %) in der 7-Fr-Gruppe 228 Fällen (18,9 %) aus der Vergleichsgruppe gegenüber.

Bei malignen Indikationen konnte hingegen erneut keine signifikante Differenz festgestellt werden ($p = 0,285$). Hier liegen 9 Fälle (23,1 %) in der 7-Fr-Gruppe und 141 Fälle (31,8 %) in der Nicht-7-Fr-Gruppe vor.

3.3 Gemischte binäre logistische Regressionsanalyse

Im Anschluss an eine univariate Analyse wurde eine multivariate, gemischte binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um mögliche Parameter zu entdecken, welche mit vorzeitigem Stentwechselln im untersuchten Patientenkollektiv assoziiert sein könnten. In die Untersuchung miteingeschlossene Parameter waren neben den Ätiologien auch die singulären Stentimplantationen.

In der gemischten multivariaten Analyse zeigte sich bei vorzeitigem Stentwechselln eine Assoziation mit der Einlage eines einzelnen Stents (multivariates $p < 0,0001$; OR = 1,95; 95 % KI = 1,53–2,51) oder maligner Indikationen (multivariates $p = 0,001$; OR = 2,1; 95 % KI = 1,34–3,16). Gallensteine (multivariates $p < 0,0001$; OR = 0,49; 95 % KI = 0,33–0,73) als Grunderkrankung waren mit vorzeitigem Stentwechselln invers assoziiert (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Logistische Regressionsanalyse zur Detektion von mit vorzeitigen Stentwechsell assoziierten Faktoren

Indikation	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	<i>p</i> -Wert	OR (95 % KI)	<i>p</i> -Wert	OR (95 % KI)
OLT-Stenose	< 0,0001	0,27 (0,24–0,39)		
ITBL-post OLT	0,957	0,31 (0,53–1,22)		
Postoperativ	0,213	1,21(0,89–1,64)		
Chronische Pankreatitis	0,052	0,47 (0,22–1,01)		
Gallensteine	< 0,0001	0,52 (0,38–0,72)	< 0,0001	0,49 (0,3–0,73)
PSC	0,70	1,1 (0,59–2,19)		
Akute Pankreatitis	0,148	0,48 (0,14–1,35)		
CCA	< 0,0001	0,269 (0,24–0,35)		
HCC	0,068	1,7 (0,96–3,01)		
Pankreaskarzinom	0,002	1,99 (1,29–3,1)		
Kolorektales Karzinom	0,004	1,84 (1,21–2,79)		
Gallenblasenkarzinom	0,003	2,15 (1,3–3,57)		
Maligne Indikation	< 0,0001	2,18 (1,73–2,74)	0,001	2,1 (1,34–3,16)
Singuläre Stenteinlage	< 0,0001	1,54 (1,26–1,88)	< 0,0001	1,95 (1,53–2,51)

OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; OLT = Orthotope Lebertransplantation; ITBL = Ischemic Type Biliary Lesion; PSC = Primär sklerosierende Cholangitis; CCA = Cholangiozelluläres Karzinom; HCC = Hepatozelluläres Karzinom

4 Diskussion

In der Therapie benigner sowie maligner Stenosen der Gallengänge ist die Verwendung von Plastikstents der Therapiestandard. Die Intervalle der Stentwechsel variieren und sind von der vorliegenden Grunderkrankung sowie der Erfahrung des Endoskopikers respektive des behandelnden Zentrums abhängig. In den meisten Fällen werden Plastikstents in den Gallengängen nach drei Monaten entfernt oder gewechselt.⁵⁷ Im Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt wurde ein System kürzerer Wechselintervalle etabliert. Hier werden fast ausschließlich Doppel-Pigtail-Stents verwendet und die implantierten Gallengangsstents in der Regel bereits nach sechs bis acht Wochen gewechselt.

Das Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob diese verkürzten Wechselintervalle einen Einfluss auf die Rate komplikationsbedingter vorzeitiger Stentwechsel bei benignen und malignen Gallengangsstenosen haben.

4.1 Benigne Indikationen

Bezüglich der Rate vorzeitiger Stentwechsel bei benignen Gallengangsstenosen sind die wissenschaftlichen Daten sehr heterogen und insbesondere vom Subtyp des implantierten Plastikstents sowie der zugrundeliegenden Ätiologie der Striktur abhängig. In der aktuell untersuchten Kohorte variierte die Rate vorzeitiger Stentwechsel in der Gruppe benigner Stenosen zwischen 12 % bei Posttransplantationsstenosen und 28 % bei anderen postoperativen Strikturen. Diese Daten sind vergleichbar mit bereits in der Literatur beschriebenen Raten vorzeitiger Stentwechsel.

4.1.1 Posttransplantationsstenosen

In einer prospektiven Studie von Martins et al. wurde 2018 die Wirksamkeit von FCSEMS bei der Behandlung von Anastomosenstenosen nach orthotopen Lebertransplantationen mit der etablierten Therapie durch wiederholte Implantationen von Plastikstents verglichen. Das geplante Wechselintervall der Plastikstents betrug drei Monate.

Während des Beobachtungszeitraums von mindestens einem Jahr wurde in der Gruppe der Plastikstents (29 Patienten) in nur 15 von 141 Fällen (10,6 %) ein vorzeitiger

Stentwechsel vor Ablauf des Wechselintervalls dokumentiert. Anders als in der aktuellen Studie wurden hier jedoch in der initialen ERCP immer mindestens zwei Stents implantiert.⁷⁸

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse einer weiteren prospektiven Studie. Kaffes et al. verglichen ebenfalls die Wirksamkeit von FCSEMS und Plastikstents bei der Behandlung von Posttransplantationsstenosen. Die veröffentlichten Ergebnisse zeigen in der Gruppe der Plastikstents bei vier von zehn Patienten (40 %) das Auftreten einer Cholangitis während des Studienzeitraums von einem Jahr. Das geplante Wechselintervall der Plastikstents betrug drei Monate.⁷⁹

Der Umfang der Studien von Martins et al. und Kaffes et al. fällt im Vergleich mit 110 Patienten bzw. 835 Interventionen aus der vorliegenden Studie deutlich kleiner aus. Die aktuell erhobene Rate vorzeitiger Wechsel von 12 % liegt zwischen den veröffentlichten Daten der anderen beiden Studien. Die im Vergleich deutlich höhere vorzeitige Wechselrate in der von Kaffes et al. veröffentlichten Studie (40 %) ist aufgrund der nur zehn Patienten umfassenden Studienpopulation allerdings nur bedingt beurteilbar.

4.1.2 Postoperative Stenosen

Als mögliche Alternative zur Hepatojejunostomie für die Behandlung postoperativer Stenosen untersuchten Costamagna et al. die Wirksamkeit einer endoskopischen Behandlung durch wiederholte Stentimplantationen über die Zeitspanne eines Jahres. In der 45 Patienten umfassenden Studie wurden bei acht Probanden (18 %) Komplikationen erfasst, welche einen vorzeitigen Stentwechsel vor Ablauf des dreimonatigen Wechselintervalls indizierten. In der vorliegenden Studie wurden 152 Patienten mit postoperativen Stenosen erfasst. Die Studienpopulation von Costamagna et al. ist im Vergleich deutlich kleiner. Dennoch sind die veröffentlichten Ergebnisse vergleichbar mit der aktuell erhobenen Rate vorzeitiger Stentwechsel bei postoperativen Stenosen (28 %).⁸⁰

Beim Vergleich der Daten ist zu beachten, dass im Großteil der genannten Studien gerade Plastikstents für die Therapie verwendet wurden und in manchen Studien der genaue Subtyp der implantierten Plastikstents überhaupt nicht beschrieben wurde. Die

vorliegenden Daten sind demnach nur eingeschränkt mit den Daten der genannten Studien vergleichbar. Dennoch weisen die bisherigen Ergebnisse darauf hin, dass die etablierte Therapieempfehlung in Frankfurt zur Verwendung von Doppel-Pigtail-Stents sowie der kürzeren Wechselintervalle eher keine signifikante Reduktion der Komplikationsrate bei benignen Gallengangsstenosen ermöglicht.

Die im Vergleich hohe Rate vorzeitiger Stentwechsel von 28 % bei postoperativen Stenosen erfordert eine weiterführende Untersuchung aufgrund der untersuchten heterogenen Patientenkohorte.

4.2 Maligne Indikationen

Im Vergleich zu den benignen Strikturen wiesen in der vorliegenden Studie maligne Gallengangsstenosen eine signifikant höhere Rate vorzeitiger Stentwechsel auf. Die Rate variierte zwischen 34 % bei Cholangiokarzinomen und 50 % bei Gallenblasenkarzinomen.

4.2.1 Pankreaskarzinome

Für Pankreaskarzinome konnte eine Komplikationsrate von 46 % beobachtet werden. Solch hohe Werte wurden in diesem Setting bereits in der Literatur beschrieben.

In einer 2015 veröffentlichten retrospektiven Studie wurde die Stentliegedauer von Plastikstents bei der Behandlung von Gallengangsstenosen in Folge eines Pankreaskarzinoms untersucht. In der 173 Patienten umfassenden Studie wurden die Implantationen von 233 Plastikstents untersucht. Vor Ablauf des geplanten Wechselintervalls von drei Monaten mussten 83 Stents aufgrund zunehmender Leberfunktionsstörungen gewechselt werden. Diese hohe Rate vorzeitiger Stentwechsel von 35,6 % veranlasste die Autoren zu der Empfehlung einer Evaluation kürzerer Stentwechselintervalle bei Pankreaskarzinomen.⁸¹

Andere Studien kamen im gleichen Setting zu ähnlichen Ergebnissen.

Boulay et al. untersuchten 2010 in einer retrospektiven Studie die Komplikationsrate von Plastikstents bei der Behandlung von Pankreaskarzinomen während einer neoadjuvanten Chemotherapie. Hier benötigten 27 der 49 Patienten (55 %) einen vorzeitigen Stentwechsel.⁸²

Varadhachary et al. dokumentierten in ihrer 2008 veröffentlichten Studie bei 46 von 61 (75 %) mit Plastikstents behandelten Patienten einen vorzeitigen Stentwechsel.⁸³

4.2.2 Cholangiokarzinome

Die in der aktuellen Studie beobachteten hohen Komplikationsraten von 34 % für Cholangiokarzinome bis 50 % bei Gallenblasenkarzinomen sind vergleichbar mit bereits in der Literatur beschriebenen Komplikationsraten.

In der 2007 von Moss et al. veröffentlichten Metaanalyse wurden fünf Studien (247 Patienten) hinsichtlich des Therapieerfolgs von Plastikstents und SEMS bei der Behandlung distaler maligner Gallengangsstrikturen verglichen. In der Gruppe der Plastikstents zeigte sich bei 98 von 247 Patienten ein Rezidiv der biliären Obstruktion, welches einer Rate vorzeitiger Stentwechsel von 39,7 % entspricht.⁸⁴

In einer palliativen Situation bei hilärem Cholangiokarzinom sind SEMS das Mittel der Wahl zur Verbesserung der Lebensqualität. Die Implantation von Plastikstents wird bei malignen hilären Tumoren nur präoperativ oder noch ausstehender Entscheidung über eine palliative Therapie empfohlen.⁵⁷

In einer kleinen prospektiven Studie von 2008 wurden Plastikstents und SEMS bei der Behandlung maligner hilärer Gallengangsstenosen untersucht. Von den 28 mit Plastikstents versorgten Patienten traten innerhalb des Beobachtungszeitraums von 30 Tagen bei elf (39,3 %) Komplikationen auf, welche einen vorzeitigen Stentwechsel nach sich zogen.⁸⁵

In einer weiteren Studie wurde bei der Untersuchung von 54 Patienten eine mediane Einliegedauer der Plastikstents bei komplexen malignen hilären Stenosen von 35 Tagen beschrieben, welche sowohl durch Früh- (41 %) als auch durch Spät komplikationen nach 30 Tagen (33 %) bedingt war.⁸⁶

Mukai et al. verglichen ebenfalls die Effektivität und Okklusionsraten von Plastikstents und SEMS bei der Behandlung maligner hilärer Gallengangsstenosen. In der 2012 veröffentlichten prospektiven Studie wurde nach sechs Monaten bei 21 der 30 (70 %) mit Plastikstents behandelten Patienten ein Stentverschluss beschrieben.⁸⁷

Zusammenfassend bestätigen die aktuell beobachteten hohen Komplikationsraten bei malignen Strikturen sowie die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse die bereits bestehende Empfehlung der Implantation von SEMS bei malignen Indikationen.⁵⁷ Sollte die Einlage eines SEMS nicht möglich sein, lassen die aktuell vorliegenden Daten darauf schließen, dass für die Plastikstents kurze Wechselintervalle von drei bis vier Wochen empfohlen werden können.

4.3 Einfluss der Stentparameter

Bei Implantationen eines Stents der Größe 7 Fr konnte im Vergleich zu den Implantationen größerer Stents eine signifikant erhöhte Rate vorzeitiger Stentwechsel beobachtet werden. Gleiches gilt für die Implantationen singulärer Stents im Vergleich mit multiplen Stentimplantationen in einer Sitzung.

Dieser Zusammenhang fand sich sowohl bei benignen als auch bei malignen Strikturen. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nur bei benignen Indikationen festgestellt werden.

Im direkten Vergleich war bei der Implantation größerer oder multipler Stents die komplikationsfreie Einliegedauer verlängert. Dies lässt auf ein geringeres Komplikationsrisiko bei der Verwendung multipler oder größerer Stents schließen. Diese Korrelation sollte insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko rezidivierender Cholangitiden berücksichtigt werden. Die Datenlage der aktuellen Literatur ist diesbezüglich noch limitiert. Weitere systematische Studien, welche diese Zusammenhänge genauer untersuchen, können für die Zukunft erwartet werden.

4.4 Limitationen

Die Hauptbeschränkung der vorliegenden Studie ist das retrospektive monozentrische Studiendesign. Dennoch ist dies nach aktuellem Wissen die erste Studie, die kürzere Wechselintervalle biliärer Plastikstents untersucht hat.

Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass in manchen Fällen die geplanten Stentwechselintervalle kürzer als sechs Wochen waren. Diese Entscheidungen wurden individuell aufgrund der Erfahrung des Endoskopikers und der Krankengeschichte des Patienten getroffen. Dennoch war die mediane Stentliegedauer in der Gruppe geplanter Stentwechsel über alle Ätiologien homogen und reichte von 35 bis 43 Tage.

Darüber hinaus muss angemerkt werden, dass in der aktuellen Studie zur Absicherung der Ergebnisse keine Kontrollgruppe herangezogen werden konnte. Dies ist auf die einheitliche Behandlungsempfehlung im Universitätsklinikum Frankfurt sowie das retrospektive Studiendesign zurückzuführen. Vergleiche hinsichtlich der Reduktion der Rate vorzeitiger Stentwechsel können dementsprechend nur gestützt auf die Daten vorheriger Studien angestellt werden.

Schließlich wurden lediglich die katheterassoziierten Komplikationen erfasst. Diesen gegenüber stehen interventionelle Komplikationen, welche im Rahmen der ERCP auftreten können. Hierunter fallen z. B. Post-ERCP-Pankreatitiden oder Gallengangsverletzungen bis hin zu Perforationen. Ein möglicher Anstieg der absoluten Häufigkeiten jener interventionellen Komplikationen aufgrund der höheren Wechselfrequenz wurde nicht untersucht.

4.5 Konklusion

Abschließend lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie erstmals umfassende Daten von Patienten liefert, welche mit Plastikstents und kürzeren Wechselintervallen behandelt wurden.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass ein verkürztes Wechselintervall unter drei Monaten bei benignen biliären Stenosen nicht zu einer klinisch relevanten Reduktion der stentassoziierten Komplikationsrate führt.

Weiter waren die bei malignen Stenosen beobachteten durchschnittlichen Stentliegedauern kürzer als erwartet. Sollte in diesem Setting die Anlage eines SEMS nicht möglich oder die Umstellung von einem Plastikstent auf einen SEMS geplant sein, erscheint ein kurzes Wechselintervall von drei bis vier Wochen sinnvoll, um das Risiko von stentassoziierten Komplikationen zu minimieren.

Bei fehlender Möglichkeit der Implantation eines SEMS verspricht die Verwendung multipler und größerer Stents eine längere komplikationslose Stentliegedauer.

Allgemein lässt sich festhalten, dass nach Möglichkeit großlumige (10 Fr) und mehrere Stents eingelegt werden sollten, um das Risiko eines vorzeitigen Stentwechsels zu minimieren.

5 Quellen

1. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg.* 1968;167(5):752–756. doi:10.1097/00000658-196805000-00013
2. Classen M, Demling L. Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla Vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 1974;99(11):496–497. doi:10.1055/s-0028-1107790
3. Kähler G, Götz M, Senninger N. *Therapeutische Endoskopie im Gastrointestinaltrakt.* First. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2016. doi:10.1007/978-3-662-45194-6
4. Talukdar R. Complications of ERCP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Published online 2016:793–805. doi:10.1016/j.bpg.2016.10.007
5. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, u. a. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline - Updated June 2014. *Endoscopy.* 2014;46(9):799–815. doi:10.1055/s-0034-1377875
6. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, u. a. Incidence rates of post-ERCP complications: A systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1781–1788. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x
7. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, u. a. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(3):383–393. doi:10.1016/S0016-5107(91)70740-2
8. Freeman ML. Pancreatic Stents for Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(11):1354–1365. doi:10.1016/j.cgh.2007.09.007
9. Chen JJ, Wang XM, Liu XQ, u. a. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *Eur J Med Res.* 2014;19(1). doi:10.1186/2047-783X-19-26

10. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, u. a. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(7):657–683. doi:10.1055/s-0042-108641
11. Rosien U, Gaus A, Jung M. Empfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe bei gastrointestinalen Endoskopien. *Z Gastroenterol*. 2011;49(11):1493–1499. doi:10.1055/s-0031-1281787
12. Alfa MJ, Olson N, DeGagne P, Jackson M. A Survey of Reprocessing Methods, Residual Viable Bioburden, and Soil Levels in Patient-Ready Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Duodenoscopes Used in Canadian Centers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(4):198–206. doi:10.1086/502035
13. Kola A, Piening B, Pape UF, u. a. An outbreak of carbapenem-resistant OXA-48 - producing *Klebsiella pneumoniae* associated to duodenoscopy. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4(1). doi:10.1186/s13756-015-0049-4
14. Wendorf KA, Kay M, Baliga C, u. a. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Associated AmpC *Escherichia coli* Outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36:634–642. doi:10.1017/ice.2015.66
15. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, u. a. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 1998;48(1):1–10. doi:10.1016/S0016-5107(98)70121-X
16. Ferreira LEVVC, Baron TH. Post-sphincterotomy bleeding: Who, what, when, and how. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2850–2858. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01563.x
17. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, u. a. Complications of Endoscopic Biliary Sphincterotomy. *N Engl J Med*. 1996;335(13):909–919. doi:10.1056/nejm199609263351301
18. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. In: *Gastrointestinal Endoscopy*. Bd 56. ; 2002. doi:10.1067/mge.2002.129028
19. Kwon C Il, Song SH, Hahm KB, Ko KH. Unusual complications related to endoscopic

- retrograde cholangiopancreatography and its endoscopic treatment. *Clin Endosc.* 2013;46(3):251–259. doi:10.5946/ce.2013.46.3.251
20. Salord S, Gornals JB, Maisterra S, Pons C, Busquets J, Fabregat J. Endoscopic closure of duodenal perforation with an over-the-scope clip during endoscopic ultrasound-guided cholangiopancreatography. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2012;104(9):489–490. doi:10.4321/s1130-01082012000900007
 21. Huibregtse I, Fockens P. Plastic biliary stents for malignant biliary diseases. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21(3):435–445. doi:10.1016/j.giec.2011.04.010
 22. Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage. A new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy.* 1980;12(1):8–11. doi:10.1055/s-2007-1021702
 23. Cotton PB. Duodenoscopic placement of biliary prostheses to relieve malignant obstructive jaundice. *Br J Surg.* 1982;69(9):501–503. doi:10.1002/bjs.1800690902
 24. Huibregtse K, Haverkamp HJ, Tytgat GN. Transpapillary positioning of a large 3.2 mm biliary endoprosthesis. *Endoscopy.* 1981;13(5):217–219. doi:10.1055/s-2007-1021688
 25. Speer AG, Cotton PB, MacRae KD. Endoscopic management of malignant biliary obstruction: stents of 10 French gauge are preferable to stents of 8 French gauge. *Gastrointest Endosc.* 1988;34(5):412–417. doi:10.1016/S0016-5107(88)71407-8
 26. Matsuda Y, Shimakura K, Akamatsu T. Factors Affecting the Patency of Stents in Malignant Biliary Obstructive Disease: Univariate and Multivariate Analysis. *Am J Gastroenterol.* 1991;86(7):843–849. doi:10.1111/j.1572-0241.1991.tb07159.x
 27. Kadakia SC, Starnes E. Comparison of 10 French gauge stent with 11.5 French gauge stent in patients with biliary tract diseases. *Gastrointest Endosc.* 1992;38(4):454–459. doi:10.1016/S0016-5107(92)70476-3
 28. Pereira-Lima JC, Jakobs R, Maier M, Benz C, Kohler B, Riemann JF. Endoscopic

- biliary stenting for the palliation of pancreatic cancer: Results, survival predictive factors, and comparison of 10-French with 11.5-French gauge stents. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(10):2179–2184.
29. Huibregtse K, Cheng J, Coene PPLO, Fockens P, Tytgat GNJ. Endoscopic placement of expandable metal stents for biliary strictures - A preliminary report on experience with 33 patients. *Endoscopy*. 1989;21(6):280–282. doi:10.1055/s-2007-1012969
 30. Neuhaus H, Hagenmuller F, Classen M. Self-expanding biliary stents: Preliminary clinical experience. *Endoscopy*. 1989;21(5):225–228. doi:10.1055/s-2007-1012954
 31. Kozarek R, Baron T, Song H-Y. *Self-Expandable Stents in the Gastrointestinal Tract*. First. Springer Science & Business Media; 2012. doi:10.1007/978-1-4614-3746-8
 32. Pfau PR, Pleskow DK, Banerjee S, u. a. Pancreatic and biliary stents. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(3):319–327. doi:10.1016/j.gie.2012.09.026
 33. Saranga Bharathi R, Rao P, Ghosh K. Iatrogenic duodenal perforations caused by endoscopic biliary stenting and stent migration: An update. *Endoscopy*. 2006;38(12):1271–1274. doi:10.1055/s-2006-944960
 34. Coene PPLO, Groen AK, Cheng J, Out MMJ, Tytgat GNJ, Huibregtse K. Clogging of biliary endoprotheses: A new perspective. *Gut*. 1990;31(8):913–917. doi:10.1136/gut.31.8.913
 35. Van Berkel AM, Boland C, Redekop WK, u. a. A prospective randomized trial of Teflon versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Endoscopy*. 1998;30(8):681–686. doi:10.1055/s-2007-1001388
 36. Krishnamoorthi R, Jayaraj M, Kozarek R. Endoscopic Stents for the Biliary Tree and Pancreas. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(3):397–415. doi:10.1007/s11938-017-0139-x
 37. Chen YK, Jakribettuu V, Springer EW, Shah RJ, Penberthy J, Nash SR. Safety and efficacy of argon plasma coagulation trimming of malpositioned and migrated

- biliary metal stents: A controlled study in the porcine model. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2025–2030. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00744.x
38. Chun HJ, Kim ES, Hyun JJ, Kwon YD, Keum B, Kim CD. Gastrointestinal and biliary stents. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(2):234–243. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.06152.x
 39. Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C, u. a. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(5):915–923. doi:10.1016/j.gie.2010.07.036
 40. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, u. a. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(5):907–914. doi:10.1016/j.gie.2010.08.021
 41. Grimm IS, Baron TH. Biliary Stents for Palliation of Obstructive Jaundice: Choosing the Superior Endoscopic Management Strategy. *Gastroenterology*. 2015;149(1):20–22. doi:10.1053/J.GASTRO.2015.05.028
 42. Harten U. *Physik für Mediziner*. 16th Ed. Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2020. doi:10.1007/978-3-662-61356-6
 43. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 1993;165(1):68–73. doi:10.1016/S0002-9610(05)80406-4
 44. Moy BT, Birk JW. An Update to Hepatobiliary Stents. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):67. doi:10.14218/JCTH.2015.00040
 45. Ma MX, Jayasekeran V, Chong AK. Benign biliary strictures: Prevalence, impact, and management strategies. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:83–92. doi:10.2147/CEG.S165016
 46. Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. *Gut Liver*. 2011;5(2):133–142. doi:10.5009/gnl.2011.5.2.133

47. Rao HB, Prakash A, Sudhindran S, Venu RP. Biliary strictures complicating living donor liver transplantation: Problems, novel insights and solutions. *World J Gastroenterol*. 2018;24(19):2061–2072. doi:10.3748/wjg.v24.i19.2061
48. Thethy S, Thomson BNJ, Pleass H, u. a. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18(6):647–653. doi:10.1111/j.1399-0012.2004.00254.x
49. Harshavardhan RB, Hasim A, Suprabha P, Sudhindran S, Venu RP. Endoscopic therapy for biliary strictures complicating living donor liver transplantation: Factors predicting better outcome. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):77. doi:10.4291/wjgp.v8.i2.77
50. Kato H, Kawamoto H, Tsutsumi K, u. a. Long-term outcomes of endoscopic management for biliary strictures after living donor liver transplantation with duct-to-duct reconstruction. *Transpl Int*. 2009;22(9):914–921. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00895.x
51. Lee YY, Gwak GY, Lee KH, u. a. Predictors of the feasibility of primary endoscopic management of biliary strictures after adult living donor liver transplantation. *Liver Transplant*. 2011;17(12):1467–1473. doi:10.1002/lt.22432
52. Chang JH, Lee IS, Choi JY, u. a. Biliary stricture after adult right-lobe living-donor liver transplantation with duct-to-duct anastomosis: Long-term outcome and its related factors after endoscopic treatment. *Gut Liver*. 2010;4(2):226–233. doi:10.5009/gnl.2010.4.2.226
53. Koneru B, Sterling MJ, Bahramipour PF. Bile duct strictures after liver transplantation: A changing landscape of the Achille’s heel. *Liver Transplant*. 2006;12(5):702–704. doi:10.1002/lt.20753
54. Guichelaar MMJ, Benson JT, Malinchoc M, Kroma RAF, Wiesner RH, Charlton MR. Risk Factors for and Clinical Course of Non-Anastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3(7):885–890. doi:10.1034/J.1600-6143.2003.00165.X
55. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Malago M, Broelsch CE, Treichel U, Gerken G.

- Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprotheses for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2006;12(1):88–94. doi:10.1002/lt.20548
56. Kulaksiz H, Weiss KH, Gotthardt D, u. a. Is stenting necessary after balloon dilation of post-transplantation biliary strictures? Results of a prospective comparative study. *Endoscopy*. 2008;40(9):746–751. doi:10.1055/s-2008-1077489
57. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, u. a. Endoscopic biliary stenting: Indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy*. 2018;50(9):910–930. doi:10.1055/a-0659-9864
58. Herold G. *Innere Medizin 2021.*; 2021. doi:10.1515/9783110738896
59. Chan ACW, Ng EKW, Chung SCS, u. a. Common Bile Duct Stones Become Smaller After Endoscopic Biliary Stenting. *Endoscopy*. 1998;30(04):356–359. doi:10.1055/s-2007-1001282
60. Katsinelos P, Galanis I, Pilpilidis I, u. a. The effect of indwelling endoprosthesis on stone size or fragmentation after long-term treatment with biliary stenting for large stones. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2003;17(10):1552–1555. doi:10.1007/s00464-002-9240-9
61. Lincoln LEVV, Baron TH. Acute biliary conditions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(5):745–756. doi:10.1016/j.bpg.2013.08.008
62. Ryan ME, Geenen JE, Lehman GA, u. a. Endoscopic intervention for biliary leaks after laparoscopic cholecystectomy: A multicenter review. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(3):261–266. doi:10.1016/S0016-5107(98)70324-4
63. Sachdev A, Kohli DR. A Prospective Randomized Study Comparing Different Endoscopic Techniques for Treating Biliary Leaks. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(4):AB374–AB375. doi:10.1016/j.gie.2012.03.987
64. Marks JM, Ponsky JL, Shillingstad RB, Singh J. Biliary stenting is more effective than sphincterotomy in the resolution of biliary leaks. *Surg Endosc*.

- 1998;12(4):327–330. doi:10.1007/s004649900663
65. Bridges A, Wilcox CM, Varadarajulu S. Endoscopic management of traumatic bile leaks. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(7):1081–1085. doi:10.1016/j.gie.2006.11.038
 66. Mavrogiannis C, Liatsos C, Papanikolaou IS, Karagiannis S, Galanis P, Romanos A. Biliary stenting alone versus biliary stenting plus sphincterotomy for the treatment of post-laparoscopic cholecystectomy biliary leaks: A prospective randomized study. In: *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Bd 18. ; 2006:405–409. doi:10.1097/00042737-200604000-00014
 67. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, u. a. A comparative study of 10-Fr vs. 7-Fr straight plastic stents in the treatment of postcholecystectomy bile leak. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2008;22(1):101–106. doi:10.1007/s00464-007-9381-y
 68. Siiki A, Rinta-Kiikka I, Sand J, Laukkarinen J. Biodegradable Biliary Stent in the Endoscopic Treatment of Cystic Duct Leak After Cholecystectomy: The First Case Report and Review of Literature. <https://home.liebertpub.com/lap>. 2015;25(5):419–422. doi:10.1089/LAP.2015.0068
 69. Janousek L, Maly S, Oliverius M, Kocik M, Kucera M, Fronek J. Bile Duct Anastomosis Supplied With Biodegradable Stent in Liver Transplantation: The Initial Experience. *Transplant Proc.* 2016;48(10):3312–3316. doi:10.1016/J.TRANSPROCEED.2016.09.039
 70. Dorrell R, Pawa S, Pawa R. Endoscopic management of malignant biliary stricture. *Diagnostics.* 2020;10(6). doi:10.3390/diagnostics10060390
 71. Zorrón Pu L, De Moura EGH, Bernardo WM, u. a. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(47):13374. doi:10.3748/WJG.V21.I47.13374
 72. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):260–273. doi:10.1038/AJG.2016.512

73. De Palma GD. Malignant biliary obstruction: Hilar. In: *ERCP*. Elsevier; 2008:299–311. doi:10.1016/B978-1-4160-4271-6.50033-2
74. Coté GA, Slivka A, Tarnasky P, u. a. Effect of covered metallic stents compared with plastic stents on benign biliary stricture resolution: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(12):1250–1257. doi:10.1001/jama.2016.2619
75. Shatzel J. Drug eluting biliary stents to decrease stent failure rates: A review of the literature. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(2):77. doi:10.4253/wjge.v8.i2.77
76. Ackermann H. *Grundlagen der medizinischen Biometrie*. Seventh.; 2014.
77. Fahrmeier L, Kneib T, Lang S. *Regression - Modelle, Methoden und Anwendungen*. First. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2007.
78. Martins FP, De Paulo GA, Contini MLC, Ferrari AP. Metal versus plastic stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(1):131.e1-131.e13. doi:10.1016/J.GIE.2017.04.013
79. Kaffes A, Griffin S, Chua T, u. a. A randomized trial of a fully covered self-expandable metallic stent versus plastic stents in anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2014;7(2):64–71. doi:10.1177/1756283X13503614
80. Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(2):162–168. doi:10.1067/MGE.2001.116876
81. Ge PS, Hamerski CM, Watson RR, u. a. Plastic biliary stent patency in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma receiving downstaging chemotherapy. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(2):360–366. doi:10.1016/J.GIE.2014.08.020

82. Boulay BR, Gardner TB, Gordon SR. Occlusion rate and complications of plastic biliary stent placement in patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer with malignant biliary obstruction. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(6):452–455. doi:10.1097/MCG.0B013E3181D2EF06
83. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, u. a. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol.* 2008;26:3487–3495. doi:10.1200/JCO.2007.15.8642
84. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(2):213–221. doi:10.1016/J.CTRV.2006.10.006
85. Perdue DG, Freeman ML, Disario JA, u. a. Plastic versus self-expanding metallic stents for malignant hilar biliary obstruction: A prospective multicenter observational cohort study. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(9):1040–1046. doi:10.1097/MCG.0B013E31815853E0
86. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, Jenwitheesuk K, Mairiang P. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(1):93–99. doi:10.1016/J.GIE.2012.02.048
87. Mukai T, Yasuda I, Nakashima M, u. a. Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: a randomized controlled trial. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Sci* 2012 202. 2012;20(2):214–222. doi:10.1007/S00534-012-0508-8

6 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel der Studie:

Der größte Nachteil von Plastikstents ist ihre im Vergleich mit Metallstents hohe Verschlussrate. Das übliche Wechselintervall für biliäre Plastikstents beträgt drei Monate. Im Universitätsklinikum Frankfurt wurde das Intervall für den elektiven Austausch von Plastikstents auf sechs bis acht Wochen festgelegt.

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob sich ein kürzeres Intervall von sechs bis acht Wochen auf die mediane vorzeitige Wechselrate (mPER) auswirkt. Hierfür wurden sowohl benigne als auch maligne Gallengangsstenosen untersucht.

Methoden:

An die Anwendung verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien auf alle seit 2007 im Universitätsklinikum Frankfurt durchgeführten ERCPs inklusive der Implantation mindestens eines Plastikstents, schloss sich die retrospektive Analyse der geeigneten Fälle und die Berechnung der jeweiligen mPER an. Hierfür wurden sowohl verschiedene Stentparameter wie die verwendete Stentgröße, -länge und -anzahl als auch patientenbezogene Parameter wie die indikationsgebende Diagnose erfasst.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 3979 ERCPs analysiert, welche sich auf 1199 Patienten verteilen. Eine gutartige Stenose lag in 2717 (68,3 %) Fällen vor. In 1262 (31,7 %) Fällen wurde die Indikation einer Stentimplantation aufgrund einer bösartigen Stenose gestellt.

Die mediane Stentliegedauer (mSP) betrug 41 Tage (Spanne: 14–120) bei planmäßigen Stentwechseln, während sie bei vorzeitig gewechselten Stents bei 17 Tagen (Spanne: 1–75) lag.

Die mPER war bei malignen (28,1 %, Spanne: 35–50 %) im Vergleich zu benignen Strikturen (15,2 %, Spanne: 10–28 %) signifikant höher ($p < 0,0001$).

Das mSP war in Fällen von einem singulären Stent (34 Tage, Spanne: 1–87) im Vergleich mit Fällen multipler Stentimplantation (41 Tage, Spanne: 1–120) signifikant kürzer ($p < 0,0001$). Eine signifikant kürzere mSP wurde außerdem in Fällen von nur einem

7-Fr-Stent (28 Tage, Spanne: 2–79) im Vergleich zu größeren Stents (34 Tage, Spanne: 1–87, $p = 0,001$) festgestellt.

Entsprechend war die mPER in Fällen mit einem singulären Stent (23 %) verglichen mit Fällen multiplen Stentings (16,2 %) signifikant höher ($p < 0,0001$). Beim Vergleich der Implantationen eines einzelnen 7-Fr-Stents (31,3 %) mit jenen größerer Stents (22,4 %) wurde ebenfalls eine signifikant erhöhte mPER der 7-Fr-Stents festgestellt ($p = 0,007$).

Konklusion:

Diese Studie liefert erstmals umfassende Daten von Patienten, welche mit Plastikstents und kürzeren Wechselintervallen behandelt wurden.

Im direkten Vergleich der Stentparameter war bei der Implantation größerer oder multipler Stents die Einliegedauer verlängert. Dies lässt auf ein geringeres Komplikationsrisiko bei der Verwendung multipler oder größerer Stents schließen, welches am ehesten auf die dadurch optimierte Überbrückung der Stenosen und daraus resultierende Drainage zurückzuführen ist.

Weiter lassen die Ergebnisse vermuten, dass ein verkürztes Wechselintervall unter drei Monaten bei benignen biliären Stenosen nicht zu einer klinisch relevanten Reduktion der Komplikationsrate führt.

Zudem war die bei malignen Stenosen beobachtete Rate vorzeitiger Stentwechsel deutlich größer als die der benignen Stenosen. Sollte in diesem Setting ein Wechsel von einem Plastikstent auf einen SEMS geplant sein, ist ein verkürztes Wechselintervall von drei bis vier Wochen in Erwägung zu ziehen. Bei fehlender Möglichkeit der Implantation eines SEMS, ist die Verwendung multipler und größerer Stents das Mittel der Wahl.

Abschließend lässt sich Folgendes festhalten. Ein kürzeres Austauschintervall scheint bei benignen und malignen Stenosen nicht zu einer klinisch bedeutsamen Verringerung der mPER zu führen. Sofern es die Untersuchungsbedingungen zulassen, sollten große und multiple Stents für die Behandlung von Gallengangsstenosen bevorzugt werden.

7 Summary

Background and aim:

The main disadvantage of plastic stents is their high rate of stent occlusion compared to metal stents. The usual replacement interval of biliary plastic stents is three months. At Frankfurt University Hospital, the interval for elective plastic stent replacement was set at six to eight weeks. This study aimed to investigate if a shorter interval of six to eight weeks affects the median premature exchange rate (mPER) in benign and malignant biliary strictures.

Methods:

After applying different inclusion and exclusion criteria to all ERCPs including the implantation of at least one plastic stent, which were performed at Frankfurt University Hospital since 2007, all eligible cases were retrospectively analyzed and the respective mPER was determined. For this purpose, various stent parameters such as implanted stent size, length, and number as well as patient-related parameters such as indication-related diagnosis were recorded.

Results:

A total of 3979 ERCPs were analyzed, which were distributed among 1199 patients. A benign stenosis was present in 2717 (68.3 %) cases. In 1262 (31.7 %) cases, the indication for stent implantation was due to malignant stenosis.

The median stent patency (mSP) was 41 days (range: 14–120) for scheduled stent exchanges, whereas it was 17 days (range: 1–75) for prematurely exchanged stents.

The mPER was significantly higher for malignant (28.1 %, range: 35–50 %) compared to benign strictures (15.2 %, range: 10–28 %, $p < 0.0001$), respectively.

The mSP was significantly shorter in cases of only one stent (34 days, range: 1–87) compared with cases of multiple stent implantation (41 days, range: 1–120, $p < 0.0001$).

Significantly shorter mSP was also seen in cases of only one 7-Fr stent (28 days, range: 2–79) compared to larger stents (34 days, range: 1–87, $p = 0.001$).

Accordingly, mPER was significantly higher in cases with only one stent (23 %) compared with cases of multiple stenting (16.2 %, $p < 0.0001$). When comparing implantations of only a 7-Fr stent (31.3 %) with those of larger stents (22.4 %), a significantly increased mPER of the 7-Fr stents was also observed ($p = 0.007$).

Conclusion:

This study is the first to provide comprehensive data from patients treated with plastic stents and shorter replacement intervals.

In direct comparison of the stent parameters, the implantation of larger or multiple stents led to a longer stent patency. This suggests a lower risk of complications with the use of multiple or larger stents, which is most likely due to the resulting optimized bridging of the stenoses and resulting drainage.

Further, the results suggest that a shortened replacement interval of less than three months for benign biliary stenoses does not lead to a clinically relevant reduction in the complication rate.

In addition, the rate of premature stent replacement observed for malignant stenoses was significantly higher than that of benign stenoses. If a change from a plastic stent to a SEMS is planned in this setting, a shortened change interval of three to four weeks should be considered. If implantation of a SEMS is not possible, the use of multiple and larger stents is the method of choice.

In conclusion, the following can be stated. A shorter replacement interval does not appear to result in a clinically significant reduction in mPER in benign and malignant stenoses. When examination conditions permit, large and multiple stents should be preferred for the treatment of biliary stenosis.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Retrospektive Analyse der Komplikationsrate nach Einlage von Plastikstents bei malignen und benignen Gallengangsstenosen

in der Medizinischen Klinik 1 des Zentrums der Inneren Medizin des Universitätsklinikums der Goethe-Universität Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Dirk Walter mit Unterstützung durch Dr. Alica Kubesch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Kubesch A, Görnert F, Filmann N, Bojunga J, Zeuzem S, Jung M, Friedrich-Rust M, Walter D. "Impact of a shorter replacement interval of plastic stents on premature stent exchange rate in benign and malignant biliary strictures." *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022;37(6):1076-1082. doi:10.1111/jgh.15824

(Ort, Datum)

(Unterschrift)