

Aus dem Klinikum Stuttgart
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Katharinenhospital
Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie,
Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie

**Analyse erfolgsprädiktiver Parameter bei der
endoskopischen Stentbehandlung postoperativer
Anastomoseinsuffizienzen im oberen
Gastrointestinaltrakt**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Louris, Ioannis

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. W. G. Zoller

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Bitzer

Tag der Disputation: 03.05.2021

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung.....	1
2. Material und Methoden.....	3
2.1 Patienten und Datenerfassung.....	3
2.2 Erfasste prädiktive Parameter und Komplikationen.....	5
2.3 Statistische Methoden.....	11
2.4 Statistische Analyse.....	11
2.5. Literaturrecherche.....	13
3. Ergebnisse.....	13
3.1 Patientenpopulation.....	13
3.2 Prädiktive Parameter.....	15
3.2.1. Geschlecht.....	15
3.2.2. Alter.....	16
3.2.3. Gewicht (BMI).....	17
3.2.4. Komorbidität.....	17
3.2.5. Lokalisation des Karzinoms.....	18
3.2.6. Histologie des Karzinoms.....	19
3.2.7. Neoadjuvante Chemotherapie.....	19
3.2.8. Anzahl der Chemotherapie Zyklen.....	20
3.2.9. Chemotherapie Substanzen.....	21
3.2.10. Lokale Strahlentherapiedosis.....	21
3.2.11. OP Technik.....	22
3.2.12. Verweildauer auf Intensiv Station.....	22
3.2.13. Anastomoseinsuffizienzgröße.....	22
3.2.14. Zeitpunkt des Auftretens der Anastomoseinsuffizienz.....	23
3.2.15. Infektparameter bei Auftreten der Anastomoseinsuffizienz.....	23
3.2.16. Anzahl der Stents.....	23
3.2.17. Stent Länge	24
3.2.18. Stent Durchmesser.....	25

3.2.19. Stent Verweildauer.....	26
3.2.20. Begleitende endoskopische Therapieverfahren (NSET).....	26
3.3. Komplikationen.....	27
3.3.1. Blutung.....	27
3.3.2. Perforation.....	27
3.3.3. Dislokation.....	27
3.3.4. Gefäßarrosion.....	28
3.4. Korrelation prädiktive Parameter und Therapieerfolg.....	28
3.5. Korrelation prädiktive Parameter Komplikationen.....	34
3.5.1. Korrelation Parameter und Stent Perforation.....	35
3.5.2. Korrelation Parameter und Gefäßarrosion.....	38
4. Diskussion.....	40
4.1. Prädiktive Parameter.....	40
4.2. Komplikationen.....	47
5. Zusammenfassung.....	49
6. Publikationen.....	52
7. Literaturverzeichnis.....	53
8. Eigenanteilserklärung	57
9. Danksagung.....	58

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Überblick ein- und ausgeschlossene Fälle

Tabelle 2: Anzahl der Chemotherapie-Zyklen

Tabelle 3: Verteilung der Anastomoseinsuffizienz in Zirkumferenz Drittel

Tabelle 4: Verteilung Anzahl Stents

Tabelle 5: Endoskopische Begleit-Verfahren / Patientenzahl

Tabelle 6: Multivariante erfolgreiche Therapie-Geschlecht

Tabelle 7: Multivariante erfolgreiche Therapie-Gewicht nach BMI

Tabelle 8: Begleiterkrankungen-erfolgreiche Therapie

Tabelle 9: Tumorlokalisation-erfolgreiche Therapie

Tabelle 10: P-Wert für Chemotherapie-Schemata und erfolgreiche Therapie

Tabelle 11: P-Wert für Operationsart und erfolgreiche Therapie

Tabelle 12: P-Wert für Anastomoseinsuffizienz-Größe in Drittel und erfolgreiche Therapie

Tabelle 13: P-Wert Begleitende endoskopische Verfahren- erfolgreiche Therapie

Tabelle 14: Stentinduzierte Perforation-Stent Durchmesser

Tabelle 15: Relation Stentinduzierte Perforation mit Operationsart

Tabelle 16: p-Werte Begleiterkrankungen-Stentinduzierte Perforation

Tabelle 17: p-Werte Gewichtsgruppen-Stentinduzierte Perforation

Tabelle 18: p-Werte Operationsart - Gefäß Arrosion

Tabelle 19: p-Werte Begleiterkrankungen - Gefäß Arrosion

Tabelle 20: p-Werte Gewichtsgruppen – Gefäß Arrosion

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Verteilung Geschlecht

Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Abbildung 3: Verteilung Gewicht nach BMI

Abbildung 4: Verteilung Tumorlokalisierung

Abbildung 5: Neoadjuvante Chemotherapie

Abbildung 6: Verteilung Chemotherapie Substanzen

Abbildung 7: Gesamtaufenthalt auf Intensiv Station in Tagen

Abbildung 8: Verteilung Stent Länge

Abbildung 9: Verteilung Stent Durchmesser

Abbildung 10: Multivarianzanalyse erfolgreiche Therapie-Plattenepithelkarzinom und Radiochemotherapie

Abkürzungsverzeichnis

AEG Adenocarcinoma of Esophagogastric junction (dt. Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs)

BMI Body Mass Index

CRP C-reaktives Protein

EVT endoscopic vacuum therapy

FLO 5-Fluorouracil(5-FU), Leukovorin, Oxaliplatin

FLOT 5-Fluorouracil(5-FU), Leukovorin, Oxaliplatin, Docetaxel

g/dl Gramm pro Deziliter

GI Trakt Gastrointestinal Trakt

G/l Giga pro Liter

KDIGO Kidney Diseases Improving Global Outcomes

KDOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KHK Koronare Herzerkrankung

mg/dl Milligramm / Deziliter

mm Millimeter

n number of Patients (dt. Anzahl der Patienten)

NSET nonstent endoscopic therapy

OTSC Over The Scope Clip

SEMS Self Expandable Metal Stent

SEPS Self Expandable Plastic Stent

WHO World Health Organisation

1. Einleitung

Jeder extraluminärer Austritt aus dem Bereich einer Anastomose ist eine Anastomoseinsuffizienz. Sie ist definiert als vollständiger Wanddefekt des Intestinums im Bereich einer chirurgischen Naht, so dass die intra- und extraluminale Räume kommunizieren [1].

Die Anastomoseinsuffizienz ist eine gefürchtete postoperative Komplikation nach gastrointestinalen Eingriffen und führt zu einer erhöhten Mortalität. Ihre rasche Erkennung ist für die weiterführende Therapie von entscheidender Bedeutung. Die Prävalenz der Nahtinsuffizienz nach Ösophagusresektion mit Rekonstruktion durch Ösophagogastrostomie wurde in kürzlich veröffentlichten Metaanalysen mit einer erheblichen Diskrepanz von 0-26% angegeben [2].

In anderen Studien wird das Auftreten von Anastomoseinsuffizienz nach einer Resektion eines Ösophagus oder Magenkarzinoms zwischen 2,9 % und bis zu 30% berechnet [3] [4] [5]. Am häufigsten treten Lecks 3-5 Tage nach der Operation auf und sind mit einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und einer erhöhten Mortalität verbunden [6]. Im Allgemeinen sind postoperative Komplikationen Prädiktoren für ein insgesamt schlechteres und krankheitsspezifisches Überleben [7] [8].

Eine Studie mit ca. 5800 Patienten, die wegen eines Adenokarzinoms des Magens reseziert wurden, zeigte dass Anastomoseninsuffizienzen die häufigste Ursache für die Krankenhausletalität waren und dass Anastomoseninsuffizienzen signifikant häufiger nach laparoskopischer Chirurgie auftraten [9].

Die chirurgische Reparatur ist mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden [10]. Daher ist die endoskopische Intervention die Therapie der Wahl. Abhängig von der Größe des Lecks werden verschiedene endoskopische Techniken wie Clips, Fibrinkleber, selbstexpandierbare Metallstents oder kürzlich eingeführte endoskopische Vakuumtherapien eingesetzt [6]. Die Wahl der endoskopischen

Technik hängt oft von lokalem Fachwissen und persönlicher Vorliebe ab. Bei kreislaufstabilen Patienten und relativ kleiner Anastomoseinsuffizienz kann eine konservative Therapie mit intravenöser Antibiose, parenteraler Ernährung und Drainage mittels zervikaler oder thorakaler Drainage zum Erfolg führen. Bei zervikalen Anastomoseninsuffizienzen des Ösophagus kann eine Wundspreizung sowie Drainage der Leckage oft zu einer Ausheilung führen. Die endoskopische Therapiestrategie dagegen, fokussiert auf die endoskopische Anlage eines beschichteten Stents. Andere endoskopische Verfahren sind die Therapie mit Clips und die Therapie mit einem Vakuum Schwamm oder das Einsetzen von Fibrinkleber. Die sogenannten OTSC Clips können für einen Defektverschluss mit Clip attraktiv erscheinen, spielen jedoch eigentlich nur bei iatrogenen frischen Perforationen, z.B. nach endoskopischer Mukosa- oder Submukosadisektion, eine Rolle [11]. Die Over-the-Scope-Clips (OTSC) sind aufgrund der Gewebequalität und der Defektgröße in der Regel nicht geeignet für die Anastomoseinsuffizienz im oberen GI Trakt [12].

Seit Anfang der 80er Jahre hat sich die Fibrinklebung zunehmend in vielen Bereichen der operativen Medizin etabliert. Erst seit Entwicklung spezieller Applikationskatheter, die eine gezielte Durchmischung der Kleberbestandteile unmittelbar am Anwendungsort zulassen, wurde eine endoskopische Applikation möglich. Der Fibrin Kleber kann oberflächlich aufgetragen, aufgesprüht oder auch injiziert werden [13].

Ein anderes endoskopisches Verfahren zur Behandlung von Anastomoseinsuffizienzen ist die endoluminale Vakuum-Therapie mit einem Schwamm. In einer Studie vom Jahr 2014 wurden 35 Patienten, die eine Anastomoseinsuffizienz entwickelten, mit der endoskopischen Vakuumtherapie behandelt. Bei 91,4% (32/35) wurde eine Abheilung der Defekte nach einer medianen Behandlungsdauer von 11 Tagen erreicht [14].

In den letzten Jahren wurde aber in erster Linie endoskopisch mit ösophagealen Stents gearbeitet. Die Ergebnisse für die Stenttherapie nach Ösophagus- und Magenresektionen sind sehr verschieden. Die Erfolgsrate für Plastic-Stents ist in manchen Studien mit kleiner Patientenzahl bis zu 89 % [15] sogar bis 100% [16].

Die SEMS Metallstents (Self Expanding Metallic Stent) wurden bisher nur in kleinen Serien (n = 21-57) untersucht, haben eine ähnliche definitive Therapieerfolgsrate von 78-81% [17] [18].

Daten größerer prospektiver Studien liegen aktuell nicht vor. Stents werden in der Regel nach einigen Wochen entfernt. Die Stenttherapie ist ein oft eingesetztes Verfahren. Es liegen mehrere überwiegend kleinere retrospektive Fallserien hierüber vor. Diese behandeln zumeist lediglich den allgemeinen Behandlungserfolg. Es gibt jedoch kaum Daten darüber, ob sich Parameter identifizieren lassen, die mit dem Erfolg oder Misserfolg der Stentbehandlung verknüpft sind.

Als Fragestellung der vorliegenden Arbeit soll der folgenden Themenkomplex untersucht werden: Identifikation von Parameter die für eine erfolgreiche endoskopische Therapie mit einem SEMS bei Anastomoseinsuffizienz des oberen Gastrointestinal Trakts bei nicht selektierten Patienten eines kommunalen Krankenhauses im klinischen Alltag außerhalb von Studien. Im Weiteren sollen die aufgetretenen Komplikationen eingeteilt werden und im Kontext mit den Risikofaktoren untersucht werden. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich, um einen Beitrag zur Versorgungsforschung.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Datenerfassung

Das für die vorliegende Studie untersuchte Patientenkollektiv setzt sich zusammen aus allen Patienten, die im Katharinenhospital Stuttgart nach einer Tumor Operation des oberen Gastrointestinaltrakts postoperativ eine ösophageale Anastomoseinsuffizienz entwickelt haben bei der eine endoskopische Therapie mit einem SEMS vorgenommen wurde. Der Erhebungszeitraum umfasst dabei die Jahre 2009 bis 2015. Grundlage für die Datenerhebung war der Vermerk in der Pflegeakte, in dem ärztlichen Aufnahmebogen, die Diagnose im Arztbrief und Daten aus dem Hayd-Archiv sowie Daten aus dem SAP Softwareprogramm und dem Softwareprogramm Viewpoint (GE Healthcare Information Technologies GmbH & Co. KG), die im

Klinikum verwendete Software zur Dokumentation der Behandlung auf der Intensivstation, Zentralem OP sowie periphereren allgemeinchirurgischen und internistischen Stationen. Einschlusskriterien waren folgende: In der Studie wurden alle Patienten erfasst, die mindestens ein SEMS Stent endoskopisch erhielten nach Entwicklung einer Anastomoseinsuffizienz im oberen GI Trakt nach erfolgter operativen Tumorentfernung im oberen GI Trakt. Es wurde angestrebt das ganze Patientenkollektiv des oben definierten Zeitraumes in die Studie miteinzubeziehen. Dabei war aufgrund von fehlenden Datenmaterial die vollständige Berücksichtigung aller Fälle nicht möglich. Dies bedeutet, dass bei einigen Fällen eine komplette Patientenakte nicht vorlag oder der Verlauf aus dem Dokumenten Archiv nicht ersichtlich war. Die Fälle bei denen dies zutraf, wurden aus der Arbeit ausgeschlossen. Alle Patienten des in der Auswertung eingeschlossenen Patientenkollektivs wurden am Katharinenhospital des Klinikums Stuttgart aufgrund einer Tumorerkrankung des oberen GI Traktes operiert.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden im Rahmen einer retrospektiven Analyse folgenden Daten für die in dieser Arbeit untersuchten Patienten erhoben:

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht (BMI)
- Komorbidität
- Lokalisation des Karzinoms
- Histologie des Karzinoms
- Neoadjuvante Chemotherapie
- Anzahl der Chemotherapie Zyklen
- Chemotherapie Substanzen
- lokale Strahlentherapiedosis
- OP Technik
- Anastomoseinsuffizienzgröße
- Zeitpunkt des Auftretens der Anastomoseinsuffizienz

- Infektparameter bei Auftreten der Anastomoseinsuffizienz
- Anzahl der konsekutiven Stents
- Stent Länge und Durchmesser
- Stent Verweildauer
- Begleitende Therapieverfahren

Weiterhin wurde das Auftreten von Stentinduzierten Komplikationen erhoben. Dabei erfolgte eine Einteilung der Komplikationen in:

- Major Blutung
- Perforation
- Dislokation
- Gefäß Arrosion

2.2 Erfasste prädiktive Parameter

Im Folgenden wird ein Überblick über die erhobenen Parameter, die jeweilige Definition und die erfassten Ausprägungen gegeben.

Geschlecht:

Erfassung des Geschlechts in der Ausprägung weiblich oder männlich.

Alter:

Erhebung des Alters zum Zeitpunkt der Operation die zu der Anastomoseinsuffizienz geführt hat.

Gewicht:

Weiterhin wurde das Gewicht der Patienten unter der Anwendung des Body Mass Index (BMI) zum Zeitpunkt der Operation erhoben. Der BMI errechnet sich dabei wie folgt:

Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die quadrierte Körpergröße des jeweiligen Patienten in Metern. Diese Definition des Indexes entspricht der

Definition der World Health Organization (WHO). Zur Klassifikation in die Gruppen Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas wurde ebenfalls die Definition der WHO verwendet. Untergewicht wird hierbei bei einem Wert von kleiner 18,50 angenommen. Die Klassifikation als normalgewichtig erfolgt in der Spanne von 18,50 bis 24,99. Übergewicht liegt bei einem Indexwert ab 25,00 vor.

Komorbidität:

Es wurden folgende gruppierte Begleiterkrankungen erhoben:

- keine Begleiterkrankung
- kardiale Vorerkrankung: Koronare Herzerkrankung (KHK) und / oder Herzinsuffizienz und/oder arterielle Hypertonie
- Leberzirrhose ab dem Stadium CHILD A,
- Niereninsuffizienz ab Stadium I nach KDOQI/KDIGO,
- Pulmonale Erkrankung- COPD ab Stadium I nach GOLD
- Diabetes mellitus

In der Gruppe keine Begleiterkrankung wurden die Patienten eingeteilt bei denen keine Vorerkrankung bis zum Zeitpunkt der Operation in der Akte dokumentiert wurde.

Für die Einteilung in die Gruppe kardiale Vorerkrankung war das Vorliegen einer bekannten koronaren Herzerkrankung und/oder bekannter Herzinsuffizienz und/oder bekannter arteriellen Hypertonie relevant. Eine Einteilung nach Klassifizierungen oder Schweregraden dieser Erkrankungen wurden dabei nicht vorgenommen.

Bei der Eingruppierung in die Gruppe Leberzirrhose wurden alle Patienten erfasst die mindestens im Stadium CHILD PUGH A lagen. Eine weitere Einteilung nach Klassifizierungen oder Schweregrad der Erkrankung wurde dabei nicht vorgenommen.

Die Eingruppierung in die Gruppe Niereninsuffizienz erfolgte für Patienten die mindestens im Stadium I nach KDOQI/KDIGO der Niereninsuffizienz sich befanden. Eine Einteilung nach Klassifizierungen oder Schweregraden

der Erkrankungen wurden dabei nicht vorgenommen.

In der Gruppe Pulmonale Erkrankung wurde das Vorliegen einer COPD erfasst, die bereits im Stadium I nach GOLD sich befand ohne weitere Einteilung nach Klassifizierung oder Schweregrad.

Die Eingruppierung in die Gruppe Diabetes erfolgte bei Vorliegen der Erkrankung Diabetes erfasst, ohne die Vornahme einer Unterteilung nach Typ oder einer bestehenden Insulinpflichtigkeit. Das beschriebene Vorgehen wurde gewählt, um für die erfassten Begleiterkrankungen eine jeweils ausreichend große Gruppe zu erhalten.

Lokalisation des Karzinoms:

Die Lokalisation wurde folgendermaßen eingeteilt:

- Ösophaguskarzinom
- AEG, Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs nach Siewert
- Magenkarzinom

Histologie des Karzinoms:

Die Einteilung erfolgte in:

- Adenokarzinom
- Plattenepithelkarzinom

Hier wurde auf den schriftlichen Pathologie Befund, der im Katharinenhospital Stuttgart erstellt wurde, geachtet.

Neoadjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie:

Es wurde zwischen applizierter Chemotherapie oder nicht applizierter Chemotherapie unterschieden.

Zur Dokumentation des Zeitlichen Rahmens wurde das Datum der letzten Chemotherapie und der Zeitabschnitt letzte Chemotherapie bis Zeitpunkt der OP in Tagen erfasst.

Anzahl der Applizierten Chemotherapie Zyklen:

Es wurde die Anzahl der im Klinikum Stuttgart applizierten Chemotherapie in Zyklen erfasst.

Chemotherapeutische Wirkstoffe:

Zu den verwendeten Chemotherapeutischen Schemata zählen:

- FLO oder FLOT
- 5-FU Cisplatin
- 5-FU Mitomycin
- Paclitaxel Carboplatin

Die Chemotherapie Zyklen wurden im Katharinenhospital Stuttgart appliziert.

Lokale Strahlentherapie:

Die Dosis der lokalen Bestrahlung wurde in Gray erfasst. Die lokale Strahlentherapie wurde durch die Abteilung Strahlentherapie des Katharinenhospitals Stuttgart durchgeführt.

Operationstechnik:

Für diesen Parameter wurden folgende Operationstechniken erfasst:

- Transhiatale erweiterte Gastrektomie
- abdominothorakale Resektion
- Gastrektomie

Die operativen Eingriffe erfolgten in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie im Katharinenhospital Stuttgart und wurden von erfahrenen Fachkräften beziehungsweise Oberärzten durchgeführt.

Anastomoseinsuffizienzgröße:

Die Insuffizienzgröße wurde nach endoskopischen Kriterien erfasst und basiert auf die jeweilige Dokumentation des Gastroskopie Befundes bei Auftreten der Anastomoseinsuffizienz nach Operation. Die Größe wird in Drittel der

Zirkumferenz eingeteilt. Es wird somit in ein Drittel, in zwei Drittel und in drei Drittel der Zirkumferenz eingruppiert.

Zeitpunkt des Auftretens der Anastomoseinsuffizienz:

Angabe der Tage ab dem Zeitpunkt der Tumoroperation bis zum Auftreten der Anastomoseinsuffizienz. Maßgebend für die Berechnung war der Tag der Tumoroperation im OP Protokoll und das Datum der Gastroskopie bei der zum ersten Mal eine Anastomoseinsuffizienz dokumentiert wurde.

Laborchemische Infektparameter:

Die Laborparameter die für diese Arbeit erfasst worden sind, sind der CRP Wert und die Leukozyten-Zahl zum Zeitpunkt des Auftretens der Anastomose Insuffizienz. Der CRP Wert wird in mg/dl Einheiten erfasst, Normwert ist bis 0,5 mg/dl. Die Leukozyten Zahl in G/l Einheiten. Die Normwerte liegen zwischen 4,0 und 10,0 G/l. Bei einem Patienten wurde in Stelle von CRP der Procalcitonin Wert bestimmt.

Anzahl der Stents:

Hierbei wurde die Summe der Stents die an jeden Patienten eingesetzt wurde erfasst. In der Regel wurde jeder SEMS Stent nach einer kurzen Liegedauer gewechselt oder ganz entfernt. Alle Stent Wechsel oder Entfernungen waren im Viewpoint Softwareprogramm, der in der Endoskopie benützt wird, dokumentiert. Alle Patienten haben nur komplett beschichtete SEMS erhalten.

Stent Länge:

Die Stent Länge wurde in mm erhoben. Jeder Stent der eingesetzt wurde, wurde in dem Gastroskopie Befund immer genau beschrieben, es wurde immer die Stent Länge angegeben.

Stent Durchmesser:

Der Stent Durchmesser wurde in mm erhoben. Jeder Stent der eingesetzt wurde, wurde in dem Gastroskopie Befund immer genau beschrieben, hier wurde immer der Stent Durchmesser angegeben.

Ösophagus Stent Verweildauer:

Angabe der Tage von der Ösophagus Stent Anlage bis zur endoskopischen Entfernung des Ösophagus Stents. Dabei wurde das Datum des Gastroskopie Befundes bei Anlage und bei Entfernung dokumentiert.

Begleitende Therapieverfahren:

Neben der Therapie mit Stent wurden in seltenen Fällen an den untersuchten Patienten begleitende Therapieverfahren verwendet. Die sogenannten nonstent endoscopic Therapy (NSET). Dabei handelt es sich um Therapie der Anastomoseinsuffizienz mit endoskopisch angebrachten Fibrinkleber oder Vakuum Schwamm.

Die Verwendung dieser Verfahren wurden immer genau im Gastroskopie Befund beschrieben.

Komplikationen:

Weiterhin wurde das Auf- bzw. Nichtauftreten von Komplikationen während der Therapie mit ösophagealen Stent erhoben. Die Komplikationen wurden in sechs Gruppen unterteilt:

- Major Blutung nach Stent Anlage oder Bluttransfusion
- Dislokation des Stents
- stentinduzierte Perforation
- stentinduzierte Geßäß Arrosion
- letale Stentkomplikation

In der Gruppe Blutung nach SEMS Anlage wurden Patienten eingruppiert bei denen eine Major Blutung mit Hämoglobin Abfall von mehr als 2 g/dl laborchemisch dokumentiert wurde oder eine Fremdblut Transfusion erhielten.

Die Eingruppierung in die Gruppe Dislokation des Stents erfolgte bei Nachweis einer Stent Migration, dokumentiert in einem Gastroskopie Befund.

In der Gruppe stentinduzierte Perforation wurde das Auftreten einer stentinduzierten Perforation erfasst. Die Diagnose der Perforation erfolgte entweder mittels Gastroskopie und / oder mittels einer Computertomographie.

In der Gruppe stentinduzierte Gefäß Arrosion wurde das Auftreten einer Gefäßarrosion durch den Stent erfasst. Die Diagnose erfolgte immer mit einer Computertomographie. Mit Gefäß Arrosion wird damit gemeint die Zerstörung von Blutgefäßen durch Entzündung, Geschwüre in diesem Fall durch den SEMS die aber auch zu einer Arrosionsblutung führt.

2.3 Statistische Methoden:

Bei den metrisch skalierten Variablen wie das Patientenalter, das Gewicht (BMI) und benützte Stent Zahl, wurden neben dem Mittelwert zusätzlich der Median, die Standardabweichung und das Min- und Maximum berechnet.

Die oben beschriebenen Daten für die Arbeit wurden unter der Verwendung des Softwareprogramms SAP und des Softwareprogramms Viewpoint (GE Healthcare Information Technologies GmbH & Co. KG) des Katharinenhospitals in Stuttgart erhoben. Die Auswertung der Daten erfolgt mit dem Programm SPSS für Windows. Dazu wurden mit gruppierten Variablen der SPSS-Tabelle bezüglich verschiedener Parameter Kreuztabellen erstellt.

Für einige Berechnungen und Überprüfungen wurde Microsoft Excel in der Version 15.29.1 für Mac benützt.

Die in der Arbeit verwendeten graphischen Darstellungen wurden mit Hilfe von Excel erstellt.

2.4 Statistische Analyse:

Die Beantwortung der Frage der Unabhängigkeit zwischen den potentiellen Risikoparametern und den Komplikationen oder der Unabhängigkeit zwischen Parameter und der Gesamt-Prognose erfolgte mittels Bestimmung des Chi-

Quadrat-Unabhängigkeitstest. Die χ^2 - Ergebnisse basieren auf der Auswertung von Kreuztabellen. In dieser Darstellungsform werden in einer Tabelle die Häufigkeiten des gemeinsamen Auftretens der Merkmalsausprägungen zweier kategorialer Variablen aufgelistet. Diese Häufigkeitsverteilung ist Grundlage des χ^2 - Tests, der geeignet ist Zusammenhänge zwischen den beteiligten Variablen auszudrücken. Die Nullhypothese heißt, dass es keinen Zusammenhang gibt, so dass (bei einem festgelegten Signifikanzniveau von 5%) von einem statistisch nachgewiesenen Zusammenhang bei einem p- Wert $< 0,05$ ausgegangen wird. Es gibt dann einen signifikanten Zusammenhang zwischen den beteiligten Variablen, über dessen Höhe der Cramer V Auskunft gibt. Sein Wertebereich liegt zwischen 0 (kein Zusammenhang) und 1 (perfekter Zusammenhang). Bei Cramers V spricht man schon bei Ergebnissen $> 0,6$ von einem starken Zusammenhang. (bis 0,2 schwacher Zusammenhang, von 0,2 - 0,6 mittlerer Zusammenhang, allerdings findet man in der Literatur auch davon abweichende Grenzwerte). Den Hinweisen in der Literatur folgend, wird bei Zellenbesetzungen innerhalb der Kreuztabellen < 5 der χ^2 durch den exakten Test nach Fisher ersetzt, um Verzerrungen zu vermeiden. Im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test stellt er keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang und liefert auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate. Allerdings ist die Interpretation signifikanter Ergebnisse bei einer sehr kleinen Stichprobe kritisch zu sehen. Zur besseren Verdeutlichung der Ergebnisse werden die Inhalte der Kreuztabellen auch grafisch dargestellt. Bei den metrisch skalierten Variablen wie Alter, Gewicht nach BMI, Stentverweildauer in Tagen wurde der Medianwert sowie der Mittelwert bestimmt. Die statistische Analyse und Auswertung der erhobenen Patientendaten erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS für Windows. Ergänzend wurde für einige Berechnungen Microsoft Excel in der Version 16.16.20 (200307) für Mac verwendet. Die in der Arbeit verwendeten graphischen Darstellungen wurden mit dem Programm Excel erstellt. Die oben beschriebenen Daten für die Studie unter der Verwendung des Softwareprogramms SAP und Viewpoint (GE Healthcare Information Technologies GmbH und Co. KG).

2.5 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde über die Literaturdatenbank PubMed unter www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed durchgeführt. Es erfolgte die selektive Literaturrecherche unter Berücksichtigung der deutsch- und englischsprachigen Literatur. Als Suchbegriffe (key words) wurden "Anastomoseinsuffizienz", "anastomotic leakage", "anastomotic leak", "anastomotic leakage after upper gastrointestinal surgery", "self-expandable plastic stents", "SEMS", "iatrogenic perforation", "management of iatrogenic gastrointestinal perforation", "management of esophagus perforation", "esophagus Perforation", "upper gastrointestinal endoscopy", "OTC Clips", "Fibrinklebung", "Vakuumtherapie", "anastomotic leak SEMS", "anastomotic leak size", "Self expandeable metal stent", "sems Adenocarcinoma", "sems esophageal", "sems esophagus", "sems anastomotic leak complications", "sems anastomotic leak complications bleeding", "sems anastomotic leak complications perforation" verwendet.

3. Ergebnisse:

3.1. Patientenpopulation

Die Daten wurden retrospektiv aus der Klinikdatenbank erfasst.

Anhand dem Hauptsoftwareprogramm „SAP“ erfolgte die Suche nach Patienten die aufgrund von einem Tumorgeschehen im oberen GI Trakt in der Allgemeinchirurgischen Abteilung des Katharinenhospitals operiert wurden.

Die Suche erstreckte sich über einen Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2015 mit Angabe von folgenden Stichwörtern: ICD-2010 Code C15.0 (Bösartige Neubildung: zervikaler Ösophagus), C15.1 (Bösartige Neubildung: thorakaler Ösophagus), C15.2

(Bösartige Neubildung: abdominaler Ösophagus), C15.3 (Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel), C15.4 (Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel), C15.5 (Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel), C15.8 (Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend), C15.9 (Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet), C16.0 (Bösartige

Neubildung: Magen, Kardia), C16.1 (Bösartige Neubildung: Magen, Fundus ventrikuli), C16.2 (Bösartige Neubildung: Magen, Corpus ventrikuli), C16.3 (Bösartige Neubildung: Magen, Antrum pylorum), C16.4 (Bösartige Neubildung: Magen, pylorus), C16.5 (Bösartige Neubildung: Magen, kleine Krümmung des Magens), C16.6 (Bösartige Neubildung: Magen, große Krümmung des Magens), C16.8 (Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend), C16.9 (Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet).

Die Angaben zu den Patienten wurden in eine Microsoft Office Excel 2007 Tabelle übertragen.

Zu den in dieser Form ermittelten 356 Patienten wurden über unsere Klinikdatenbank nach endoskopischen Befunden, Arztbriefen, Endoskopiebefunden, Laborbefunden und Operationsberichte gesucht. So konnte das Patientenkollektiv entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien weiter eingegrenzt werden.

Von den 356 Patienten haben insgesamt 47 Patienten eine Anastomoseinsuffizienz entwickelt. Dies entspricht 13,20 % (47/356) des Patientenkollektives.

9 Patienten von diesen 47 Patienten wurden nach Diagnose der Anastomoseinsuffizienz erneut notfallmäßig erfolgreich operiert und haben endoskopisch kein Stent erhalten, diese Patienten wurden aus unserer Studie ausgeschlossen.

Die restlichen 38 Patienten mit dem für die vorliegende retrospektive Studie relevanten Krankheitsbild wurden erfasst. Alle 38 Patienten haben nach einer Magentumor- oder Ösophagustumoroperation eine Anastomoseinsuffizienz entwickelt und haben daraufhin als Therapie endoskopisch mindestens ein SEMS erhalten. Dabei war eine vollständige Datenerhebung bei 4 Patienten von 38 Patienten nicht möglich, dies entspricht 10,5 % (4/38). Daraus folgt, dass für die Auswertung der überwiegenden Mehrheit der Fälle des Patientenkollektivs (89,5 %) berücksichtigt werden konnten.

Diese 4 ausgeschlossenen Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, weil der Therapieerfolg nicht beurteilbar war oder nicht relevant mit der endoskopischen Stenttherapie war.

Bei 3 von diesen 4 Patienten war die Todesursache nicht mit der endoskopischen Therapie oder der Anastomoseinsuffizienz relevant. Es handelte sich um unabhängige Todesursachen wie kardialer Schock, Darmischämie und toxisches Megakolon, so dass das Ergebnis der Studie nicht bewertbar war.

Bei einem dieser 4 Patienten war die endoskopische Therapie erfolgreich, allerdings wurde der ösophageale Stent nicht im Klinikum Stuttgart endoskopisch entfernt, sondern in einer externen Klinik.

Daraus folgt, dass eine vollständige Datenerhebung und Auswertung bei insgesamt 34 Patienten möglich war.

Das Studienkollektiv umfasste somit insgesamt 34 Patienten, die nach einer Tumoroperation im oberen GI Trakt eine Anastomoseinsuffizienz entwickelt haben und eine endoskopische Therapie mit Anlage eines SEMS im Ösophagus erhalten haben.

	Häufigkeit	Prozent
Ausgeschlossene Fälle	13	27,65%
Fälle in Auswertung	34	72,65%
Gesamtsumme	47	100%

Tabelle 1: Überblick ein- und ausgeschlossene Fälle

3.2 Prädiktive Parameter:

3.2.1. Geschlecht:

Das in der Studie berücksichtigte Patientenkollektiv von insgesamt 34 Patienten teilte sich in 8 weibliche Personen 23,5% (8/34) und 26 männliche Personen 76,5 % (26/34) auf.

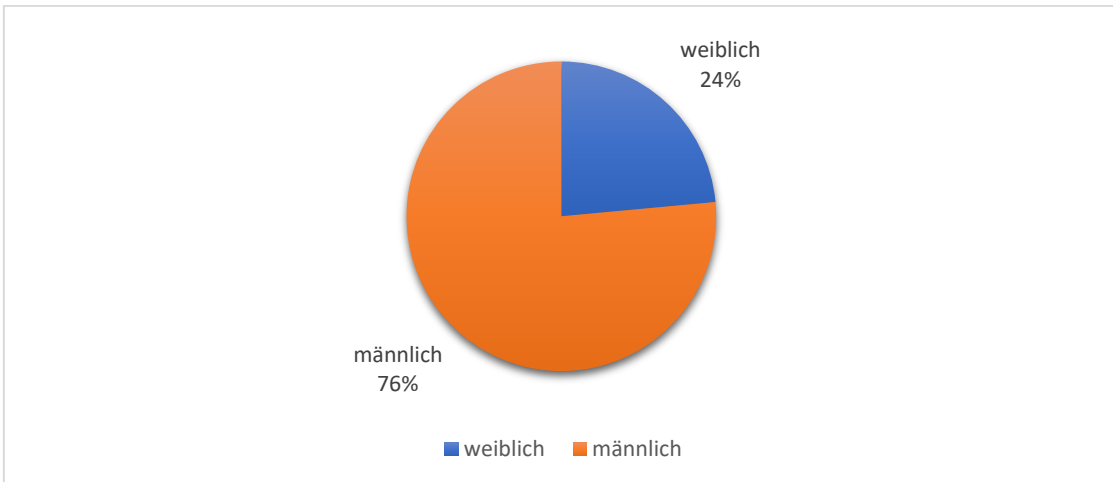


Abbildung 1: Verteilung Geschlecht

3.2.2. Alter:

Betrachtet man das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der Anastomoseinsuffizienz, so waren in der Grundgesamtheit 25 Patienten (73,5%) älter und somit 9 Patienten (26,5 %) jünger als 59 Jahre. Der Altersdurchschnitt betrug insgesamt 63,66 Jahre, der Median betrug 66,5 Jahre. Dabei liegt das Minimum bei 45 Jahren und das Maximum bei 79 Jahren. 15 Patienten des Kollektivs waren 65 Jahre und jünger, 19 Patienten waren über 65 Jahre alt. Zur Altersverteilung in Gruppen siehe Abbildung 1.

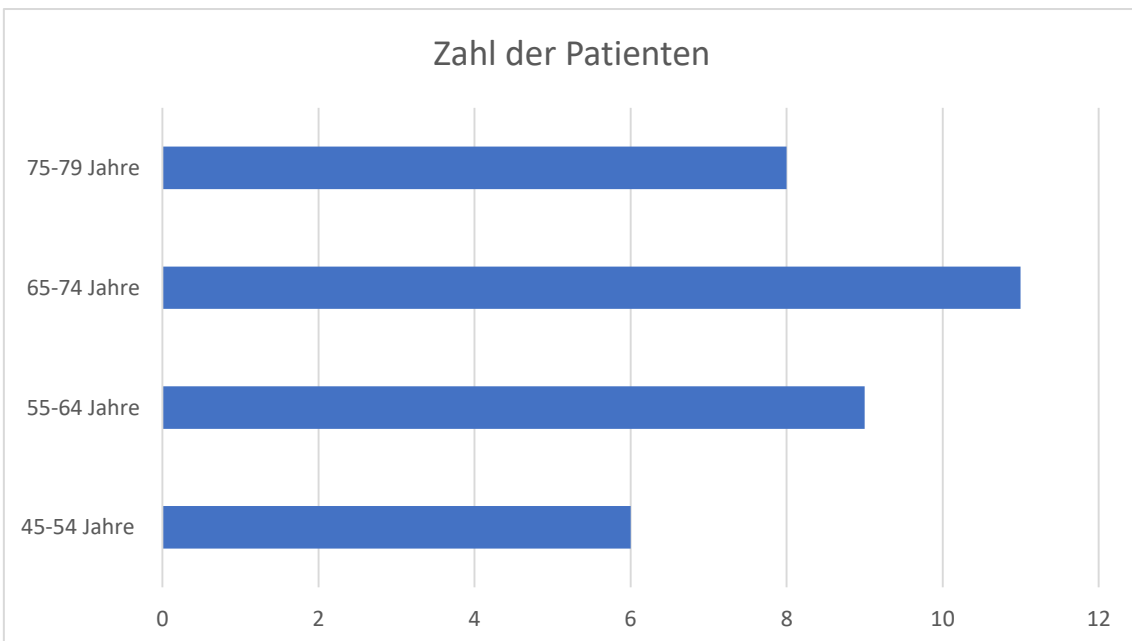


Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs in Gruppen.

3.2.3. Gewicht:

Die Gewichtsverteilung anhand des BMI-Wertes stellt sich wie folgt dar: die größte Gruppe mit 58% (20/34) bildeten die Patienten mit Normalgewicht, gefolgt von 35,3% (12/34) der Fälle mit Übergewicht. Bei 5,9% (2/34) wurde Untergewicht festgestellt.

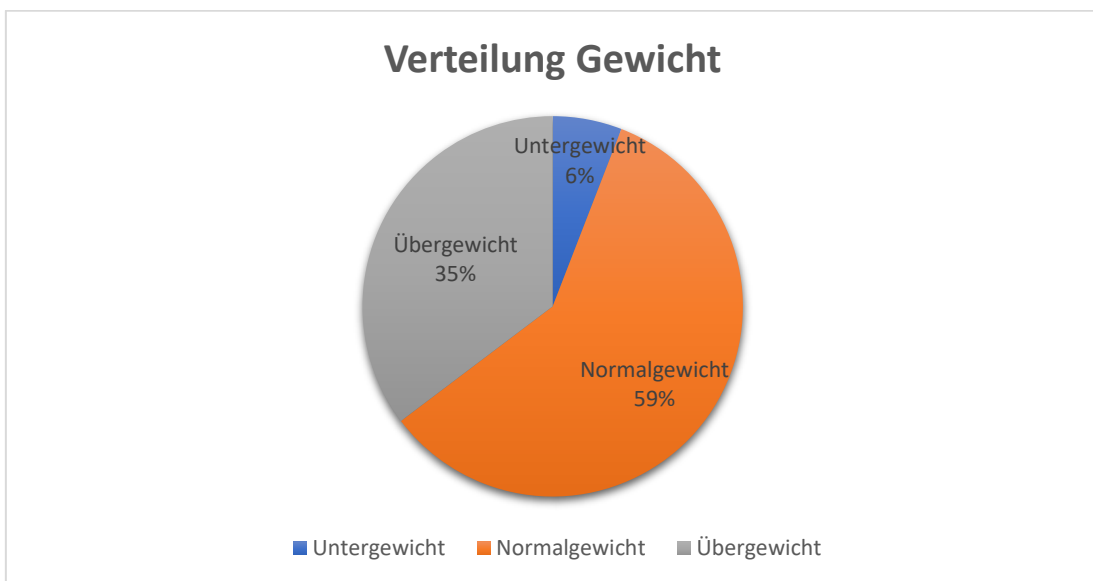


Abbildung 3: Verteilung Gewicht nach BMI (Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht)

3.2.4. Komorbidität:

Die Auswertung der erhobenen Daten ergibt, dass 85,3% der Patienten (29/34) mindestens eine Begleiterkrankung aufwiesen. Die Anzahl der Begleiterkrankungen verteilt sich dabei wie folgt:

Kardiale Vorerkrankung:

82,4 % der Patienten hatten eine kardiale Vorerkrankung (28/34) und somit 17,6 % keine kardiale Vorerkrankung (6/34).

Leberzirrhose:

Keiner der 34 Patienten des Kollektivs hatte eine Leberzirrhose als Vorerkrankung.

Nierenerkrankung:

Nur 5,9% der Patienten (2/34) hatten eine Nierensuffizienz als Vorerkrankung.

Pulmonale Erkrankung:

20,6 % des Patienten Kollektivs (7/34) wies eine COPD im GOLD Stadium 1 auf.

Diabetes:

23,5 % des Patienten Kollektivs (8/34) wies ein Diabetes mellitus auf.

Somit treten die kardialen Begleiterkrankungen am häufigsten auf, gefolgt von Diabetes und pulmonalen Begleiterkrankungen. Leberzirrhose hatte kein Patient unseres Kollektivs.

3.2.5. Lokalisation des Karzinoms des oberen GI Traktes:

In mehr als 52,9 % der Fälle (18/32) war der Tumor im Ösophagus lokalisiert. 9 (26,5%) Patienten litten unter einem AEG Tumor. 7 Patienten (20,6 %) hatten ein Magenkarzinom.

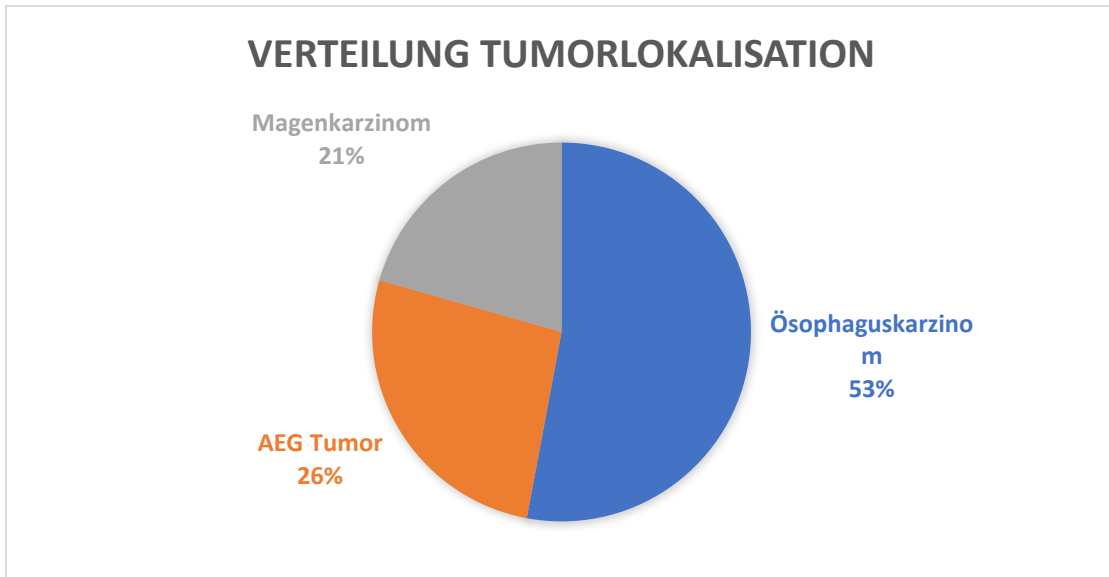


Abbildung 4: Verteilung Tumorlokalisation

3.2.6. Histologie des Karzinoms:

In 79,4 % der Fälle (27/34) handelte es sich um ein Adenokarzinom. In 20,6% (7/34) der Fälle lag histologisch ein Plattenepithelkarzinom vor.

3.2.7. Neoadjuvante Chemotherapie:

In 62 % (21/34) der Fälle wurde vor Operation eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. In 38 % der Fälle (13/34) erhielten die Patienten keine systemische Chemotherapie vor der Operation.

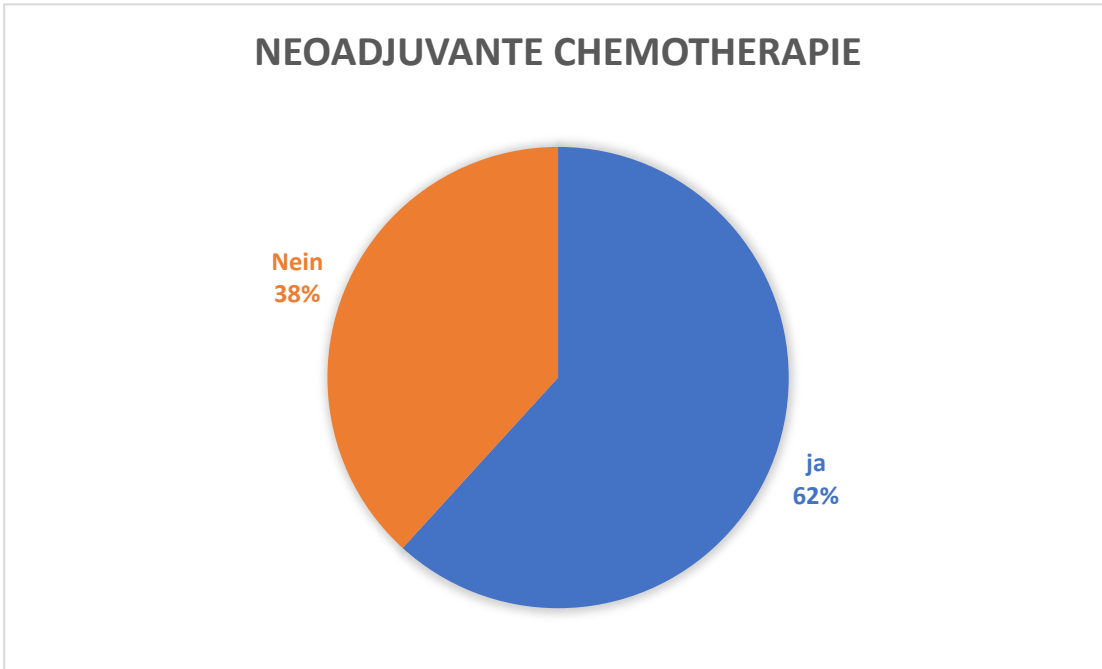


Abbildung 5: Neoadjuvante Chemotherapie

3.2.8. Anzahl der Chemotherapie Zyklen:

Insgesamt haben 62% (21/34) der Patienten des Kollektivs eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten.

Die weitere Verteilung der Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen wird in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Anzahl Zyklen	Häufigkeit /Patienten	Prozent
0	13	38,2%
1	2	5,9%
2	4	11,8%
3	4	11,8%
4	8	23,5%
5	1	2,9%

6	1	2,9%
7	1	2,9%

Tabelle 2: Anzahl der Chemotherapie-Zyklen

3.2.9. Chemotherapie Substanzen:

Die Patienten erhielten vier verschiedene Chemotherapie Regime.

Die folgende Abbildung zeigt den Einsatz der verschiedenen

Chemotherapeutika für das Gesamtkollektiv. Dabei fällt auf, dass die meisten Patienten FLO oder FLOT Schema erhalten hat (67% der Fälle).

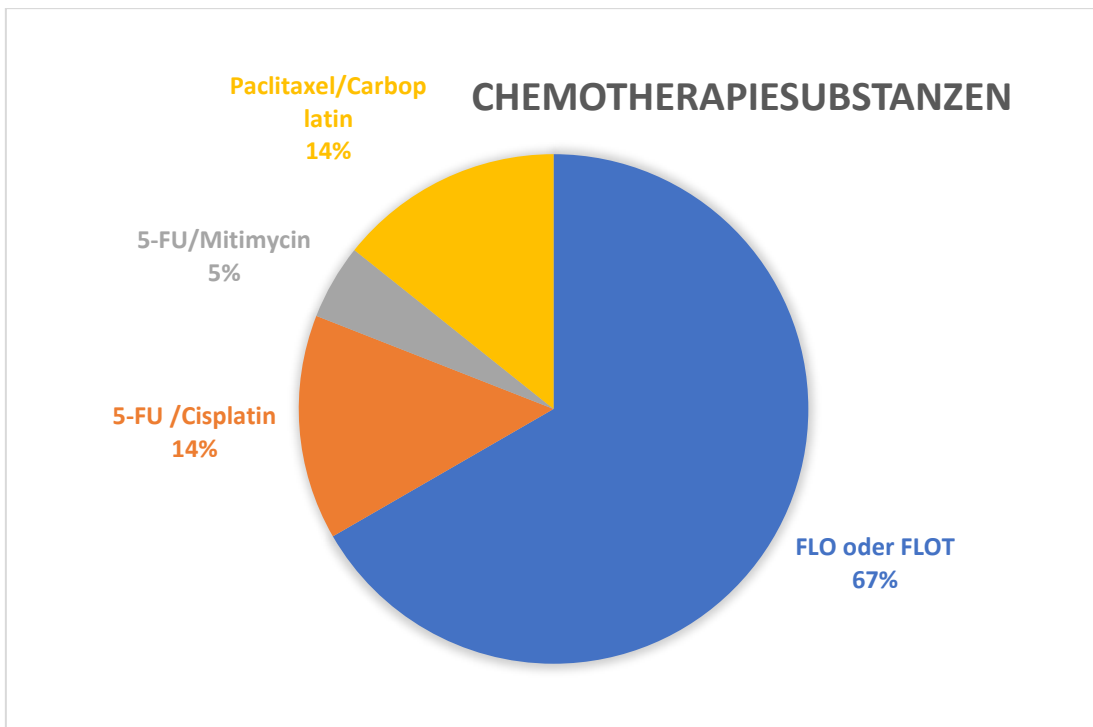


Abbildung 6: Verteilung Chemotherapie Substanzen

3.2.10. Lokale Strahlentherapie im Rahmen einer Radio-Chemotherapie:

Die Auswertung ergibt, dass 17,6 % der Fälle (6/34) eine lokale

Strahlentherapie vor der Tumoroperation erhalten hat und 82,4% der Fälle (28/34) keine lokale Strahlentherapie erhalten hat.

3.2.11. Operations-Technik:

Bei 26 von 34 Patienten (76,5 %) erfolgte eine abdominothorakale Resektion nach Ivor-Lewis. Bei 7 von 34 Patienten (20,6%) wurde eine Gastrektomie durchgeführt. Ein Patient (2,9%) wurde mit transhiatalen Gastrektomie operiert. Es handelte es sich um einen männlichen Patienten.

3.2.12. Verweildauer auf Intensiv Station:

Bei 18 % (6/34) des Patientenkollektivs verbrachten die Patienten 1 Tag bis 5 Tage auf der Intensiv Station. Zwischen 6 und 10 Tagen verbrachten 38% der Patienten (13/34) und zwischen 11 und 71 Tagen 44% (15/34) der Patienten auf der Intensiv Station.

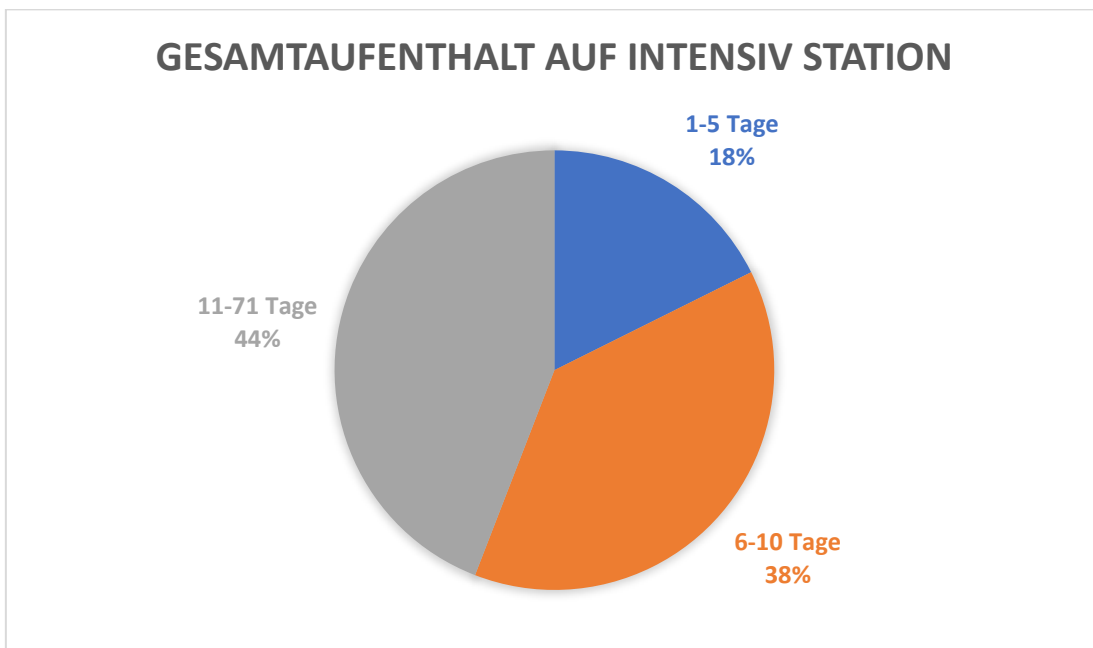


Abbildung 7: Gesamtaufenthalt auf Intensiv Station in Tagen

3.2.13. Anastomoseinsuffizienzgröße nach endoskopischen Kriterien:

Bei der Auswertung der Anastomoseinsuffizienzgröße ergibt sich folgende Verteilung:

Insuffizienzgröße	Anzahl	Prozent
1/3 der Zirkumferenz	28	82,40%
2/3 der Zirkumferenz	5	14,70%
3/3 der Zirkumferenz	1	2,90%

Tabelle 3: Verteilung der Anastomoseinsuffizienz in Zirkumferenz Drittel

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, liegt bei der überwiegenden Anzahl der Patienten eine Anastomoseinsuffizienzgröße von einem Drittel der Zirkumferenz vor. Nur ein Patient hatte eine drei Drittel Zirkumferenz Anastomoseinsuffizienzgröße. Dieser Patient war männlich und war 51 Jahre alt, hat nur ein SEMS erhalten und hat keine Komplikation entwickelt.

3.2.14. Zeitpunkt des Auftretens der Anastomoseinsuffizienz:

Die Betrachtung der Anzahl der Tage von Operation bis zum Auftreten der Anastomoseinsuffizienz bietet folgendes Bild: Als Mittelwert wurden 9,05 Tage errechnet, der Median ist 7,50 Tage. Das Minimum liegt bei 3 Tagen und das Maximum bei 29 Tagen.

3.2.15. Infektparameter (Laborparameter):

Die Auswertung der am Tag der Diagnose der Anastomoseinsuffizienz erhobenen Laborparameter ergibt das folgende Bild: Bei 8,8% (3/34) der Patienten zeigte sich ein normwertiges CRP. Bei 88,2 % (30/34) zeigte sich erhöhtes CRP. Bei 3% (1/34) hatten wir die Dokumentation von dem PCT Wert und nicht vom CRP Wert. Der PCT Wert war in diesem Fall normwertig.

3.2.16. Anzahl der Stents:

Bei der Auswertung der Anzahl der Stents ergibt sich folgende Verteilung:

Anzahl Stents	Anzahl Patienten	Prozent
1	16	47,00%
2	12	35,00%
3	2	6,00%
4	1	3,00%
5	1	3,00%
7	2	6,00%

Tabelle 4: Verteilung Anzahl Stents

Insgesamt kamen für alle 34 Patienten des Kollektivs 69 SEMS Stents zum Einsatz. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, hat die überwiegende Anzahl der Patienten nur ein SEMS Stent erhalten. Es gab zwei Patienten (5,9%) die sogar 7 Stents erhalten haben. Einer der Patienten der 7 Stents benötigt hat, entwickelte eine stentinduzierte Perforation und verstarb daran. Der zweite Patient der 7 Stent benötigt hat, hatte eine erfolgreiche Therapie. In unserer Studie haben 16 von 34 Patienten nur ein Stent erhalten. Erfolgreich waren die 14 von 16 mit einem Stent. Die mediane Stentzahl pro Patienten beträgt 2,0 Stents.

3.2.17. SEMS Stent Länge:

Insgesamt kamen 69 SEMS Stent zum Einsatz.

28 Stents (41%) hatten 80mm Länge, 23 Stents (33%) hatten 100 mm Länge, 15 Stents (22%) hatten 120 mm Länge und 3 Stents (4%) 140 mm.

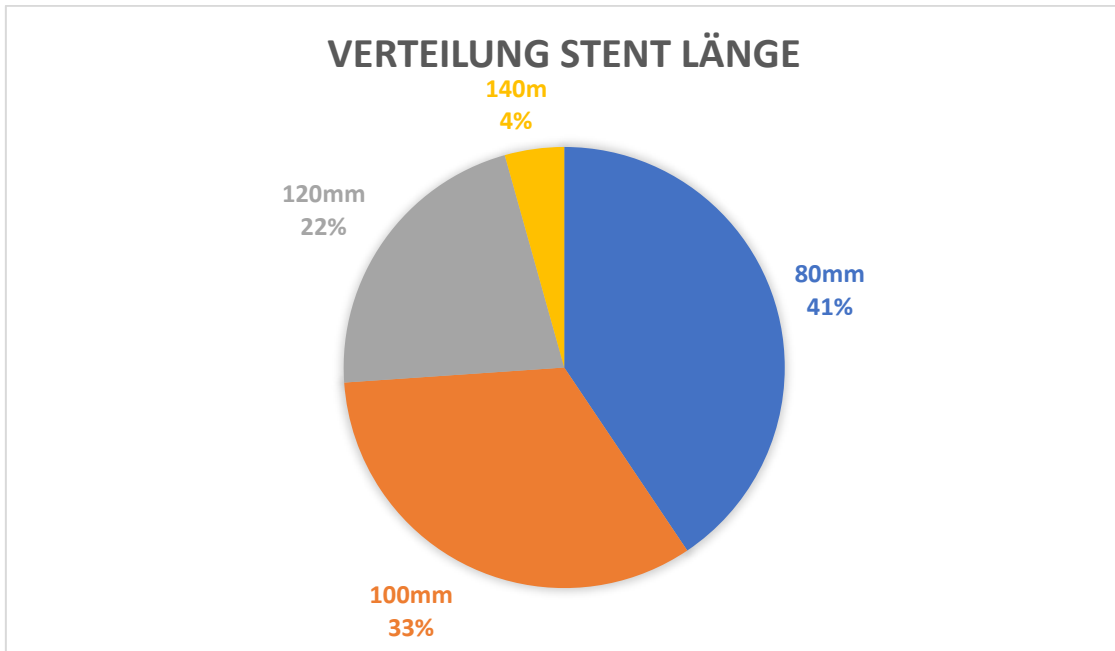


Abbildung 8: Verteilung Stent Länge

3.2.18. SEMS Stent Durchmesser:

Insgesamt kamen 69 SEMS Stent zum Einsatz.

44 Stents (64%) hatten 20mm Durchmesser, 18 Stents (26%) hatten 28 mm Durchmesser, 5 Stents (7%) hatten 24 mm Durchmesser und 2 Stents (3%) 22 mm Durchmesser.

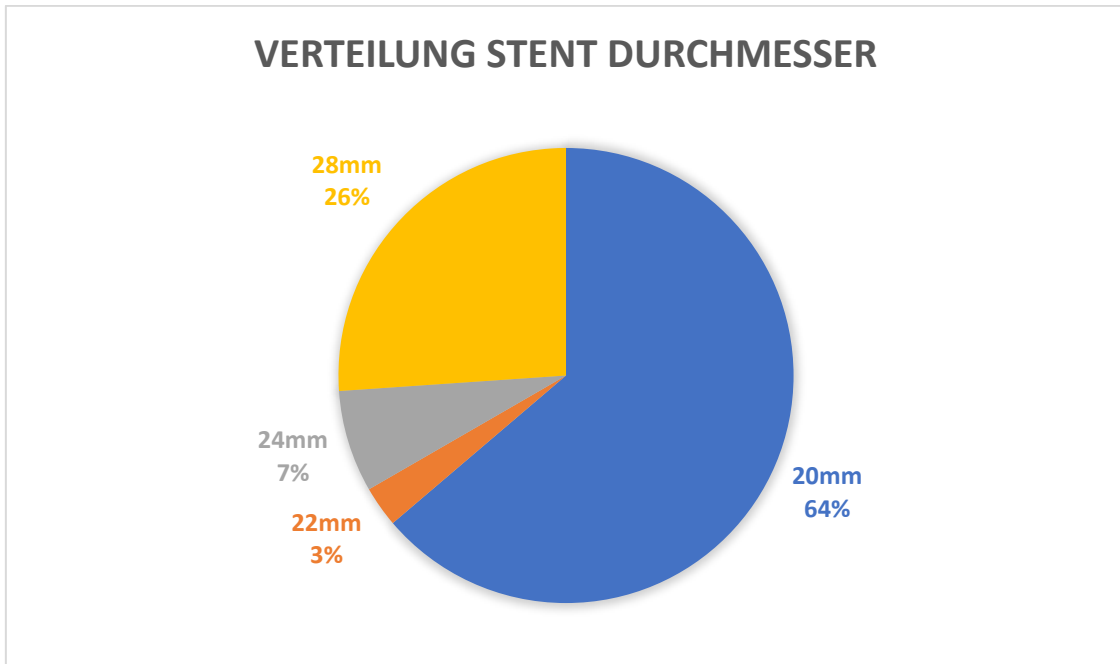


Abbildung 9: Verteilung Stent Durchmesser

3.2.19. Verweildauer des Stents:

Die Betrachtung der Anzahl der Tage von der ersten Stent Anlage bis zur definitiven Entfernung des Stents bietet das folgende Bild: Als Mittelwert wurden 67,6 Tage errechnet, der Median ist 42 Tage. Das Minimum liegt bei 5 Tagen und das Maximum bei 234 Tagen. Nicht mit berücksichtigt wurden hier 5 Patienten die mit einem SEMS Stent in situ verstorben sind.

3.2.20. Begleit-Therapieverfahren (NSET):

Neben der Anlage von insgesamt 69 Stents bei den 34 Patienten wurden auch begleitend bei insgesamt 5 Patienten des Kollektivs das endoskopische Therapieverfahren mit endoskopischer Vakuumtherapie durchgeführt. Bei insgesamt 2 Patienten wurde das endoskopischen Therapie Verfahren mit Fibrinkleber verwendet.

Endoskopisches Begleit-Therapieverfahren	Anzahl Patienten	Prozent
Vakuumtherapie mit Endosponge	5/34	14,70 %
Therapie mit Fibrinkleber	2/34	5,80 %

Tabelle 5: Endoskopische Begleit-Verfahren / Patientenzahl

3.3. Komplikationen:

Insgesamt entwickelte genau die Hälfte der untersuchten Patienten des Kollektivs, also 50 % (17/34), eine der unten genannten Komplikationen. Die meisten davon hatte mehr als eine Komplikation gleichzeitig.

3.3.1. Blutung:

Bei 14,7 % der untersuchten Fälle (5/34) kam es zu einer Major Blutung nach Ösophagus Stent Anlage, d.h. bei 85,3% des Patientenkollektivs kam es nicht zur Major Blutung nach Stent Anlage.

3.3.2. Perforation:

Bei 8,8 % der untersuchten Fälle (3/34) entwickelte sich die Komplikation stentinduzierte Perforation nach der Stent Anlage. 1 von diesen 3 Patienten die eine stentinduzierte Perforation entwickelten hat es nicht überlebt. Bei einem davon kam es zu einer Begleitkomplikation, die Gefäßarrosion der Aorta.

3.3.3. Dislokation:

Bei 47,1 % (16/34) der untersuchten Personen entwickelte sich nach der Stent Implantation eine Dislokation des Stents. Dies führte immer zu einer endoskopischen Korrektur mittels Stent Wechsel. Somit haben 52,9 % (18/34) keine Dislokation des Stents entwickelt.

3.3.4. Gefäßarrosion:

Eine gefährliche Gefäßarrosion entwickelte sich bei 3 von 34 Patienten (8,8 %) des Kollektivs. 2 von den 3 hatten eine Aortenarrosion, 1 von den 3 hatte die seltene Arrosion der Arteria Hepatica. Nur ein Patient von den 3 Patienten überlebte die Komplikation. Dieser Patient hat interventionell mittels Katheter von den Radiologen ein Aortenstent gelegt bekommen.

3.4. Korrelation zwischen prädiktiven Parametern und erfolgreicher Therapie:

In diesem Abschnitt erfolgt die Darstellung der Korrelation zwischen den Parametern und der erfolgreichen Therapie mit SEMS. Von den 34 untersuchten Fällen war die endoskopische Therapie der Anastomoseinsuffizienz mit SEMS erfolgreich bei 76,5 % der Patienten (26/34). Daraus folgt, dass bei 23,5 % (8/34) der untersuchten Fälle die Therapie nicht erfolgreich war. Das heißt dass diese 8 Patienten entweder aufgrund der Anastomoseinsuffizienz verstorben sind oder die endoskopische Therapie musste abgebrochen werden sodass es zu einer notfallmäßigen operativen Sanierung der Anastomoseinsuffizienz kam. Insgesamt waren es 2 Patienten die keine erfolgreiche endoskopische Therapie hatten und gleichzeitig eine operative Therapie der Anastomoseinsuffizienz hatten. Die restlichen 6 Patienten die keine erfolgreiche Stent Therapie hatten, sind alle an den Folgen der Anastomoseinsuffizienz verstorben.

Eine Auswertung des Therapieerfolges mit Unterscheidung nach Geschlecht ergibt das folgende Bild: Die endoskopische Therapie der Anastomoseinsuffizienz mit einem SEMS Stent war bei Frauen in 75 % (6/8) und bei Männern in 76,9 % (20/26) erfolgreich.

Das Geschlecht ist kein statistisch signifikanter Parameter für die erfolgreiche endoskopische Therapie der Anastomoseinsuffizienz.

Geschlecht	Erfolgreiche Therapie	nicht erfolgreiche Therapie	Anzahl Patienten	p-Wert
männlich	20	6	26	0,62
weiblich	6	2	8	1,00
			Summe 34	

Tabelle 6: Multivariante erfolgreiche Therapie-Geschlecht

Bezüglich des Alters ergibt die Auswertung der Daten, dass es sich für die Stichprobe um keinen statistisch relevanten Risikofaktor handelt.

Betrachtet man die drei gebildeten Gewichtgruppen so ergibt die Auswertung, dass keine Gruppen ein signifikanter Parameter für erfolgreiche endoskopische Therapie ist.

Gewicht	erfolgreiche Therapie	nicht erfolgreiche Therapie	Zahl Patienten	p-Wert
Untergewicht BMI <16-18,5	1	1	2	0,421
Normalgewicht BMI >18-25	16	4	20	0,689
Übergewicht BMI 25->40	9	3	12	1,00
			Summe 34	

Tabelle 7: Multivariante erfolgreiche Therapie-Gewicht nach BMI

Keiner der aufgeführten Begleiterkrankungen ist signifikanter Parameter für die erfolgreiche Therapie der Anastomoseinsuffizienz mit SEMS.

Begleiterkrankungen	erfolgreiche Therapie	nicht erfolgreiche Therapie	p-Wert
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	22	6	0,609
Lebererkrankung	0	0	
Nierenerkrankung	2	0	1,00
Pulmonale Erkrankung	7	0	0,160
Diabetes	5	3	0,355

Tabelle 8: Begleiterkrankungen-erfolgreiche Therapie

Tumor-Lokalisation	erfolgreiche Therapie	nicht erfolgreiche Therapie	p-Wert
Ösophaguskarzinom	11/18	7/18	0,043
AEG	9/9	0/9	0,77
Magenkarzinom	6/7	1/7	0,65

Tabelle 9: Tumorlokalisierung-erfolgreiche Therapie

Die Analyse der Daten ergibt, dass für die Lokalisation des Tumors nur das Ösophagus Karzinom ein signifikanter Parameter für den Erfolg der Therapie mit SEMS ist. Das Ösophagus Karzinom ist ein statistisch relevanter Parameter für das Versagen der Therapie.

Die Analyse zeigt, dass 15 von 16 Patienten die ein AEG oder ein Magenkarzinom hatten, eine erfolgreiche SEMS Therapie hatten. Auf der anderen Seite hatten 7 von 18 Patienten mit Ösophagus Karzinom keine erfolgreiche Stent Therapie.

Als ein weiterer statistisch signifikanter Parameter für die erfolgreiche Therapie erwies sich die Histologie des Karzinoms. Die Patienten die ein Adenokarzinom

hatten, waren insgesamt 27 von 34. Davon haben 23 Patienten eine erfolgreiche Therapie gehabt ($p=0,037$).

Die Gabe von Chemotherapie als Parameter war nicht statistisch signifikant für die erfolgreiche Therapie mit SEMS ($p=0,233$).

Ebenfalls nicht statistisch signifikant für die erfolgreiche Therapie erwies sich die Anzahl der Zyklen der neoadjuvanten Chemotherapie, Hier betrug der p-Wert 0,251.

Die Chemotherapie Substanzen sind kein statistisch relevanter Parameter für die erfolgreiche Therapie mit SEMS Stent.

Chemotherapie-Schemata	erfolgreiche Therapie	nicht erfolgreiche Therapie	p-Wert
FLO oder FLOT	12	2	0,42
5-FU/Cisplatin	1	2	0,131
5-FU/Mitomycin	1	0	1,00
Paclitaxel/Carboplatin	1	2	0,131

Tabelle 10: P-Wert für Chemotherapie-Schemata und erfolgreiche Therapie

Die Radiochemotherapie zeigt einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit der nicht erfolgreichen Therapie. Insgesamt haben 6 Patienten eine Radiochemotherapie erhalten, davon haben am Ende nur 2 Patienten eine erfolgreiche endoskopische Therapie gehabt ($p=0,018$).

Die Multivarianzanalyse zeigt, dass die Kombination der Parameter Plattenkarzinom und vorheriger Radiochemotherapie statistisch signifikant zum Therapie Versagen führte ($p=0,012$).

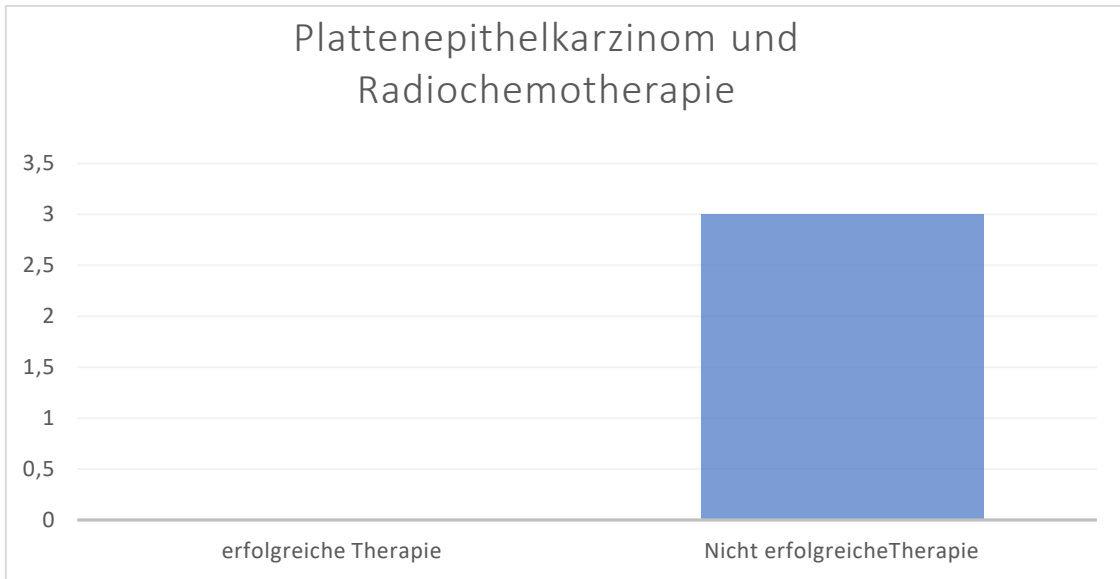


Abbildung 10: Multivarianzanalyse erfolgreiche Therapie-Plattenepithelkarzinom und Radiochemotherapie

Die Analyse der Daten für die Operationsart im Zusammenhang mit erfolgreicher Therapie zeigte, dass weder die transhiatale erweiterte Gastrektomie, noch die abdominothorakale Resektion oder die Gastrektomie statistisch signifikante Parameter waren für die erfolgreiche Therapie oder nicht.

Operationsart	erfolgreiche Therapie	nicht erfolgreiche Therapie	p-Wert
transhiatale erweiterte Gastrektomie	1	0	1,00
Abdominothorakale Resektion	19	7	0,645
Gastrektomie	6	1	1,00

Tabelle 11: P-Wert für Operationsart und erfolgreiche Therapie

Die Größe der Anastomoseinsuffizienz in Drittel ist kein statistisch signifikanter Parameter für die erfolgreiche Therapie.

Anastomoseinsuffizienz Größe	erfolgreiche Therapie	nicht erfolgreiche Therapie	p-Wert
1 Drittel	21	7	1,00
2 Drittel	4	1	1,00
3 Drittel	1	0	1,00

Tabelle 12: P-Wert für Anastomoseinsuffizienz-Größe in Drittel und erfolgreiche Therapie

Die Betrachtung der Anzahl der Tage von Operation bis zum Auftreten der Anastomoseinsuffizienz bietet folgendes Bild: Als Mittelwert wurden 9,05 Tage errechnet, der Median ist 7,50 Tage. Das Minimum liegt bei 3 Tagen und das Maximum bei 29 Tagen.

Die Analyse der Daten ergab, dass der Abstand der Operation bis zur Diagnose der Anastomoseinsuffizienz in Tagen kein statistisch signifikanter Parameter ist für die erfolgreiche Therapie ($p=0,590$).

Bei 8,8% (3/34) der Patienten zeigte sich ein normwertiges CRP. Bei 88,2 % (30/34) zeigte sich erhöhtes CRP. Es ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter P Wert ($p=0,590$) was die erfolgreiche Therapie anbelangt.

Beim Stent Durchmesser gab es nur 3 Größen von Stent Durchmessern die benutzt worden sind. Auch dieser Parameter war für den Erfolg der Therapie nicht statistisch signifikant ($p\text{-Wert}= 0,309$).

Was die Stent Länge betrifft wurden insgesamt 4 verschiedene Stent Längen benützt. Auch hier ergab sich kein statistisch signifikanter Wert ($P\text{-Wert}=0,917$).

Die Anzahl der Stents ist kein signifikanter Parameter für erfolgreiche Therapie. In unserer Studie haben 16 von 34 Patienten nur ein Stent erhalten. Erfolgreich waren die 14 von 16 mit einem Stent. Der P-Wert beträgt hier 0,308.

Die Stent Verweildauer in Tagen erwies sich auch nicht als statistisch signifikanter Parameter für erfolgreiche Therapie. Der P-Wert lag in diesem Fall bei 0,643.

Die begleitenden endoskopische Verfahren, mit Fibrinkleber und endoskopische Vakuumtherapie (EVT), waren statistisch signifikante Parameter für die erfolgreiche Therapie.

Die meisten Patienten die kein begleitendes Verfahren (NSET) bekommen haben, haben eine erfolgreiche Therapie gehabt. Die meisten Patienten bei denen eine begleitendes endoskopisches Verfahren durchgeführt wurde, hatten eine schlechteres Therapieansprechen.

Begleitende Verfahren	erfolgreiche Therapie	nicht erfolgreiche Therapie	p-Wert
Endosponge	2	3	0,072
Fibrinkleber	0	2	0,050

Tabelle 13: P-Wert Begleitende endoskopische Verfahren- erfolgreiche Therapie

3.5. Korrelation zwischen prädiktiven Parametern und dem Auftreten von Komplikationen:

In diesem Abschnitt erfolgt die Darstellung der Ergebnisse bezüglich der Korrelation zwischen prädiktiven Parametern und dem Auftreten von Komplikationen. In dieser Studie wurden folgende Komplikationen erfasst:

- Major Blutung
- Dislokation
- Stentinduzierte Perforation
- Aorten Arrosion
- letale Stentkomplikation

Von den 34 untersuchten Patienten haben insgesamt 14 Patienten (41,18 %) keine Komplikation entwickelt. Das heißt dass insgesamt 58,82 % (20/34) mindestens eine der oben genannten Komplikationen entwickelt haben. Insgesamt 5 Patienten (14,7 %) haben eine Major Blutung als Komplikation bekommen. Somit haben 29 Patienten (85,3 %) keine Major Blutung entwickelt. Eine Stent Dislokation entwickelten insgesamt etwa die Hälfte der Patienten, das heißt 47,1 % (16/34) entwickelten eine Dislokation und 52,9 % (18/34) entwickelten keine Dislokation. Eine stentinduzierte Perforation wurde bei 8,8 % (3/34) Personen beobachtet. Daraus folgend haben die meisten Patienten 91,2 % (31/34) keine stentinduzierte Perforation entwickelt. Eine Gefäß Arrosion wurde bei 3 Patienten (8,8 %) beschrieben. Dabei entwickelte sich bei 2 Patienten (5,9%) eine Aorten Arrosion und bei 1 Patienten (2,9%) eine Arrosion der Arteria Hepatica. Eine letale Stent Komplikation wurde bei 1 der 34 Patienten (2,9%) beobachtet. Dieser eine Patient hatte mehrere Komplikationen gleichzeitig entwickelt. Diese Komplikationen waren eine Aorten Arrosion, eine stentinduzierte Perforation, eine Dislokation und eine Major Blutung. Diese weibliche Person die eine letale Komplikation entwickelte hat insgesamt 2 Stents erhalten.

Die vorliegende Arbeit untersucht das Auftreten von stentinduzierter Perforation und die Gefäß Arrosion als eigene Kategorien.

3.5.1. Korrelation Parameter und Stent Perforation:

Die Analyse der Daten zeigt, dass der Parameter Stentdurchmesser in Bezug auf die Komplikation stentinduzierte Perforation statistisch nicht signifikant ist. Der P-Wert beträgt 0,064.

Insgesamt haben 20 Patienten ein Stent mit Stent Durchmesser 20 mm erhalten. Keiner von den 20 Patienten entwickelte eine stentinduzierte Perforation. Die stentinduzierten Perforationen wurden bei insgesamt 3 Patienten beobachtet. Alle drei Patienten haben ein Stent mit Durchmesser von 28 mm erhalten.

	Durchmesser 20 mm	Durchmesser 24 mm	Durchmesser 28 mm	Gesamt
Stentinduzierte Perforation	0	0	3	3
keine Perforation	20	2	9	31
				Summe 34

Tabelle 14: Stentinduzierte Perforation-Stent Durchmesser

Operationsart	Stentinduzierte Perforation	Keine Stentinduzierte Perforation	p-Wert
transhiatale erweiterte Gastrektomie	0	1	1,00
Abdominothorakale Resektion	2	24	1,00
Gastrektomie	1	6	0,511

Tabelle 15: Relation Stentinduzierte Perforation mit Operationsart

Die Analyse der Daten für die Operationsart im Zusammenhang mit der stentinduzierten Perforation zeigte, dass weder die transhiatale erweiterte Gastrektomie oder die Gastrektomie, noch die abdominothorakale Resektion statistisch signifikante Parameter waren für die Entwicklung der Komplikation stentinduzierte Perforation.

Die Radiochemotherapie ist kein statistisch signifikanter Parameter für die stentinduzierte Perforation. Insgesamt haben 31 von 34 Patienten keine

Radiochemotherapie erhalten. Die 27 von den 31 haben keine stentinduzierte Perforation entwickelt. Der P-Wert beträgt 0,074.

Die Begleiterkrankungen die in unserer Studie erfasst wurden, sind kein statistisch signifikanter Parameter für die Entwicklung von stentinduzierter Perforation. Die P-Werte sind in der untenstehenden Tabelle übersichtlich dargestellt.

Begleiterkrankung	Stentinduzierte Perforation	Keine Stentinduzierte Perforation	p-Wert
Herz-Kreislauf-Erkrankung	3	25	1,00
Nierenerkrankung	0	2	1,00
Pulmonale Erkrankung	0	7	1,00
Diabetes	1	7	1,00

Tabelle 16: p-Werte Begleiterkrankungen-stentinduzierte Perforation

Betrachtet man die drei Gewichtsguppen so ergibt die Auswertung, dass keine Gewichtsguppe ein Parameter für die Komplikation Stentinduzierte Perforation ist. Die P-Werte sind in der untenstehenden Tabelle übersichtlich dargestellt.

Gewichtsguppen	Stentinduzierte Perforation	Keine Stentinduzierte Perforation	p-Wert
Untergewicht <18,5 BMI	0	2	1,00
Normalgewicht >18,5-25 BMI	1	19	0,555
Übergewicht 25->40 BMI	2	10	0,279

Tabelle 17: p-Werte Gewichtsgruppen-Stentinduzierte Perforation

3.5.2. Korrelation Parameter und Gefäßarrosion:

Die Analyse der Daten für die Operationsart im Zusammenhang mit der Gefäß Arrosion zeigte, dass weder die transhiatale erweiterte Gastrektomie oder die Gastrektomie, noch die abdominothorakale Resektion statistisch signifikante Parameter waren für die Entwicklung der Komplikation Gefäß Arrosion.

Operationsart	Gefäß Arrosion	Keine Gefäß Arrosion	p-Wert
transhiatale erweiterte Gastrektomie	0	1	1,00
Abdominothorakale Resektion	2	24	1,00
Gastrektomie	1	6	0,511

Tabelle 18: p-Werte Operationsart- Gefäß Arrosion

Die Radiochemotherapie ist ein kein statistisch signifikanter Parameter für die Gefäß Arrosion. Insgesamt haben 1 Patient eine Radiochemotherapie erhalten und hat im Verlauf eine Gefäß Arrosion entwickelt. Weitere 15 die eine Radiochemotherapie erhalten haben, haben keine Gefäß Arrosion entwickelt. Der P-Wert beträgt 0,453.

Die Begleiterkrankungen die in unserer Studie erfasst wurden sind kein statistisch signifikanter Parameter für die Entwicklung von Gefäß Arrosion. Die P-Werte sind in der untenstehenden Tabelle übersichtlich dargestellt.

Begleiterkrankung	Gefäß Arrosion	Keine Gefäß Arrosion	p-Wert
Herz-Kreislauf- Erkrankung	3	25	1,00
Nierenerkrankung	0	2	1,00
Pulmonale Erkrankung	1	6	0,511
Diabetes	0	8	1,00

Tabelle 19: p-Werte Begleiterkrankungen-Gefäß Arrosion

Betrachtet man die drei Gewichtsgruppen so ergibt die Auswertung, dass keine Gewichtsgruppe ein Parameter für die Komplikation Gefäß Arrosion ist. Die P-Werte sind in der untenstehenden Tabelle übersichtlich dargestellt.

Gewichtsgruppen	Gefäß Arrosion	Keine Gefäß Arrosion	p-Wert
Untergewicht <18,5 BMI	1	1	0,171
Normalgewicht >18,5- 25 BMI	1	19	0,555
Übergewicht 25->40 BMI	1	11	1,00

Tabelle 20: p-Werte Gewichtsgruppen-Gefäß Arrosion

4. Diskussion:

Leckagen oder Anastomoseinsuffizienzen aus der Speiseröhre und dem gastroösophagealen Übergang können aufgrund einer unkontrollierten Kontamination des Mediastinums tödlich sein. Die wichtigsten Risikofaktoren für das spätere klinische Ergebnis sind die Verzögerung der Patienten sowie die Verzögerung der Diagnose. Es werden zwei wichtige therapeutische Konzepte befürwortet: entweder das sofortige Schließen der Leckage durch Einsetzen eines selbstexpandierbaren Metallstents (SEMS) oder traditionell die chirurgische Untersuchung [19].

4.1. Prädiktive Parameter:

Im folgenden Kapitel soll die Korrelation zwischen prädiktiven Parametern und erfolgreicher Therapie zusammengefasst werden und eingeordnet werden.

In der Literatur sind prädiktive Parameter für den Erfolg einer endoskopischen Therapie mit SEMS Stent im Ösophagus spärlich untersucht worden. Die Literatur Recherche zeigt, dass in den letzten Jahren die Risikofaktoren oder die Prädiktiven Parameter für den Erfolg der Therapie fast immer in kleinen Serien zwischen 8 und 76 Patienten durchgeführt wurde [20] [21] [22] [23] [24] [25]. Die vorliegende Arbeit ist also mit insgesamt 34 untersuchten Patienten in der Mitte der oben genannten Patienten Zahl Spanne.

In der Literatur werden diverse Risikofaktoren für das Versagen der Therapie oder das Auftreten von Komplikationen genannt. Einige Beispiele sind die Verzögerung der Diagnose [19] oder die Verwendung eines Ultraflex-Stents und die vorherige Bestrahlung und / oder Chemotherapie [20].

Geschlecht: In einer Studie von Felix Berlth at al vom Jahr 2019 mit insgesamt 111 Patienten die ein SEMS Stent (76/111) oder eine endoskopische Vakuum Therapie (35/111) wegen Anastomoseinsuffizienz nach einer onkologischen gastroösophagealen Operation erhielten, konnten die demographischen

Faktoren wie das Geschlecht, die Komorbidität oder die chirurgischen Parameter nicht mit der Therapie oder dem Erfolg der Therapie korrelieren [25]. In unserer Arbeit konnten wir auch nicht nachweisen, dass das Geschlecht ein prädiktiver Parameter für den Erfolg der Therapie mit SEMS ist. Von insgesamt 34 Patienten war die Mehrheit männlich (26/34). Das Geschlecht war trotz der hohen Zahl an männlichen Patienten nicht statistisch signifikant für den Erfolg der Therapie (p-Wert 0,62).

Alter: Ob das Alter eines Patienten ein Prädiktiver Faktor für den Erfolg einer Therapie der Anastomoseinsuffizienz mit SEMS darstellt, wird in einigen Studien diskutiert. Es gibt sogar auch einige Studien mit Kindern die aber ähnliche Ergebnisse wie bei Erwachsenen liefern [26] [27].

In unserer Arbeit konnte das Alter nicht als Risikofaktor für den Erfolg der Therapie mit SEMS Stent gesehen werden.

Gewicht: Dass das Gewicht die Mortalität erhöht ist seit Jahren bekannt und wurde zudem in einer sehr großen Studie mit über 1 Million Patienten in den USA bewiesen [28].

Die Literatur zeigte, dass das Gewicht nicht als relevanter Prädiktiver Parameter für die erfolgreiche Therapie mit SEMS bei Anastomoseinsuffizienz gilt.

Für das in dieser Studie ausgewerteten Patientenkollektiv konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Untergewicht oder Übergewicht und dem Erfolg oder nicht sowie auch dem Auftreten von Komplikationen nach Stent Therapie der Anastomoseinsuffizienz bestätigt werden.

Komorbidität: In unserer Arbeit wurden die Begleiterkrankungen umfangreich erfasst. Auch wenn die meisten Patienten, also 85,3 % des Kollektives mindestens eine Begleiterkrankung hatten, konnte keine der aufgeführten Begleiterkrankung ein signifikanter prädiktiver Parameter für den Erfolg der endoskopischen Therapie mit SEMS sein.

Es wurden einige Arbeiten gefunden die die Korrelation des Diabetes mit der Entwicklung von Anastomoseinsuffizienz bestätigen. Kassis et al hat in seiner Arbeit die Faktoren Übergewicht, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Koronare

Herzerkrankung, Gefäßerkrankungen, Hypertension, Einnahme von Steroiden, Diabetes und Nikotinabusus als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung von Anastomoseinsuffizienz nach Ösophagektomie erkannt [29].

Es fällt auf, dass viele der Begleiterkrankungen in der untersuchten Literatur kaum in Bezug auf Erfolg oder Komplikationsauftreten bei Therapie mit SEMS nach Anastomoseinsuffizienz diskutiert werden.

Lokalisation des Karzinoms: In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte nur eine Lokalisation als signifikanter Prädiktiver Parameter für den nicht Erfolg der Therapie bestätigt werden. Es handelt sich um das Ösophaguskarzinom. Es wurde beobachtet, dass die meisten Patienten die ein Ösophaguskarzinom als Grunderkrankung hatten, operative Resektion bekommen haben, eine Anastomoseinsuffizienz entwickelt haben und mindestens ein SEMS endoskopisch erhielten, keine erfolgreiche Therapie hatten. Es handelte sich um 7 von 18 Patienten mit Ösophaguskarzinom.

Histologie des Karzinoms: Ein statistisch relevanter Parameter für die erfolgreiche Therapie erwies sich in unserer Arbeit die Histologie des Karzinoms. Von den insgesamt 27 Patienten die ein Adenokarzinom hatten, haben 23 eine erfolgreiche Therapie mit mindestens einem SEMS gehabt. In der Arbeit von J L Mahoney von 1987 entwickelten 9 von 37 Patienten, die ein Adenokarzinom hatten, eine Anastomoseinsuffizienz nach Ösophagektomie [32]. In der untersuchten Literatur wurde dieser Parameter in Bezug auf den Erfolg bei SEMS Einpflanzung bisher kaum berücksichtigt.

Neoadjuvante Chemotherapie: In der untersuchten Literatur wurden Studien gefunden, die aber überwiegend die palliative Chemotherapie als prognostischen Faktor untersuchen. So ist in der Arbeit von Jong Pil Im et al im Jahr 2008 die palliative Chemotherapie oder die Radiotherapie nicht assoziiert mit dem Erfolg der SEMS bei Ösophaguskarzinomen [33].

Anzahl der Chemotherapie Zyklen: In der untersuchten Literatur wurde dieser Faktor kaum berücksichtigt. In unserer Arbeit war dieser Parameter nicht statistisch signifikant für den Erfolg der Therapie.

Chemotherapie Substanzen: Die Chemotherapie Substanzen, also die Chemotherapie Schemata die an unseren Patienten der Arbeit verabreicht wurden waren auch kein statistisch relevanter Parameter für den Erfolg der Therapie. Insgesamt wurden 4 Schemata benützt. Davon war aber führend das Schema FLO/FLOT benützt bei insgesamt 14.

Lokale Strahlentherapie: Dieser Parameter wird in einigen Arbeiten in der Literatur untersucht. Allerdings handelt es sich um Arbeiten bei palliativen Konzepten und Radiotherapie in Kombination oder nach einer SEMS Therapie bei maligner Dysphagie [38] [39]. In der Literaturrecherche konnten wir keine Arbeit finden bei der speziell die Korrelation der Strahlentherapie mit dem Erfolg der SEMS Therapie bei Anastomoseinsuffizienzen nachgewiesen wird. In unserer Arbeit zeigt die Radiochemotherapie einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der nicht erfolgreichen Therapie mit SEMS der Anastomoseinsuffizienz. In unserer Arbeit wurden 6 Patienten mit Radiotherapie vor der Operation und vor der SEMS Behandlung behandelt. Davon haben aber nur 2 Patienten eine erfolgreiche Therapie gehabt. Der p-Wert lag bei 0,018.

Ebenfalls ist hier zu erwähnen, dass die Multivarianzanalyse gezeigt hat, dass die Kombination der Faktoren Histologie (Plattenepithelkarzinom) und vorheriger Radiochemotherapie auch ein statistisch relevanter Parameter ist zum Versagen der Therapie. Hier lag der P-Wert bei 0,012.

Operationsart/ Technik: In unserer Arbeit wurden Patienten untersucht die 3 verschiedene Operationsarten hatten. Es handelt sich um die transhiatale erweiterte Gastrektomie, die abdominothorakale Resektion und die Gastrektomie. Die statistische Analyse ergab, dass weder die transhiatale erweiterte Gastrektomie, noch die abdominothorakale Resektion oder die Gastrektomie ein signifikanter Faktor für den Erfolg der Anastomoseinsuffizienz mit SEMS ist. In der Arbeit von J Person et al im Jahr 2017 [19] wird als Therapie Option bei Anastomoseinsuffizienz die Implantation eines SEMS oder die operative Revision mittels abdominothorakale Resektion untersucht aber nicht ob die Operationstechnik ein Parameter für den Erfolg oder nicht Erfolg der SEMS Therapie ist. Die weitere Literaturrecherche konnte aber keine

spezielle Arbeit bei dem die Operationstechnik als Parameter für den Erfolg der Therapie mit SEMS bei Anastomoseinsuffizienz ergeben.

Verweildauer auf Intensiv Station: Die meisten Patienten (15/34) unserer Arbeit wurden zwischen 11 und 71 Tagen auf Intensiv Station behandelt, zwischen 6 und 10 Tagen haben 13 von 34 Patienten auf Intensiv verbracht. In Arbeit von F Berthl et al von 2019 wurde die Zeit auf der Intensiv Station für die SEMS Patienten von 0 bis 295 dokumentiert, mediane Zeit war 9 Tage. In dieser Arbeit handelte es sich um deutlich mehr Patienten (76 Patienten die ein SEMS Stent erhalten haben) [25].

Die Größe der Anastomoseinsuffizienz: In der Arbeit von Eduardo Rodrigues-Pinto et al von 2016 wird die postoperative Anastomose-Größe in mm erfasst. Hier wurde eine mediane Größe von 20 mm erfasst [41]. In unserer Arbeit wird die Anastomoseinsuffizienz Größe in Drittel der Zirkumferenz, also mit reinen endoskopischen Kriterien erfasst.

Anzahl der Tage des Auftretens der Anastomoseinsuffizienz nach Operation: Statistisch handelt es sich in unserer Arbeit nicht um ein Faktor der eine signifikante Rolle für den Erfolg der Therapie spielt. Mittelwert unserer Arbeit waren die 9,05 Tage, der Median Wert war 7,50 Tage (min. 3, max. 29 Tage). Verglichen mit anderen Arbeiten liegen wir ungefähr in der Mitte mit unserem Median Wert. Hier zeigt die Arbeit von Eduardo Rodrigues-Pinto et al von 2016 eine Mediane Zahl von 20 in Tagen [41]

Infektparameter: Der Parameter CRP wurden in der Literaturrecherche in Bezug auf SEMS Therapie bei Anastomoseinsuffizienz kaum berücksichtigt. In unserer Arbeit hatte die Mehrheit der Patienten am Zeitpunkt der Anastomoseinsuffizienz Diagnose erhöhte Entzündungsparameter. Die Analyse der Daten ergab auch keine statistische signifikante Relevanz mit dem therapeutischen Ergebnis der SEMS Therapie.

Anzahl der Stents: Insgesamt wurden in unserer Studie 69 SEMS Stents in 34 Patienten eingepflanzt. In der Regel wurde bei der zweiten endoskopischen Kontrolle jeden Patienten der erste Stent entfernt und im Falle einer weiterhin bestehenden Anastomoseinsuffizienz durch einen neuen SEMS ersetzt. Die mediane Stent Zahl pro Patienten beträgt 2,0 (Spanne 1-7 Stents).

In der Arbeit von Andrea Anderloni et al aus Italien aus dem Jahr 2019 wurden insgesamt 48 Patienten die eine postoperative Anastomoseinsuffizienz entwickelten mit selbst-expandierbaren metal Stents (SEMS) behandelt und analysiert. Insgesamt wurden hier 82 Stents implantiert. Hierbei wurde ein Erfolg nach dem ersten Stent Implantation bei insgesamt 22 Patienten beobachtet. 18 Patienten haben mehr als ein Stent erhalten und hatten auch eine erfolgreiche Therapie[42].

In unserer Studie haben 16 von 34 Patienten nur ein Stent erhalten. Erfolgreich waren die 14 von 16 mit einem Stent. Das heißt, dass wir ähnliche Ergebnisse beobachtet haben wie bei der Arbeit von A Anderloni et al [42].

Stent Länge: Frühere Untersuchungen von Yasuki Hori et al zeigten sowohl die unbeschichteten SEMS als auch beschichteten SEMS Stents sind bei vergleichbaren Durchgängigkeiten wirksam. Das Einwachsen von Tumoren und die Migration von Stents sind die Hauptursachen für Stentdysfunktionen bei unbeschichteten SEMS bzw. beschichteten SEMS. In Bezug auf Stentdysfunktionen könnte unbeschichtete SEMS eine gute Option für Patienten sein, die eine Chemotherapie erhalten, während beschichteten SEMS mit längeren Stents für Patienten in gutem Zustand ist [31].

Stent Durchmesser: Nach der Studie von M W van Berg et al vom Jahr 2016 scheint der größere Durchmesser die Stentmigration nicht zu verhindern. Diese Studie legt nahe, dass die vorübergehende Platzierung eines komplett beschichteten SEMS mit größerem Durchmesser zur Behandlung von Perforationen, Fisteln und Anastomoseinsuffizienzen des oberen GI Traktes im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Komplikationen und stentbedingte Mortalität sicher ist [37].

Zeitpunkt des Auftretens der Anastomoseinsuffizienz:

In der Literaturrecherche konnten wir folgende Studien finden die die Zeit des Auftretens der Anastomoseinsuffizienz dokumentierten. In der Studie von P Salminen et al vom Jahr 2009 wurden 10 Patienten die eine Anastomoseinsuffizienz oder eine Perforation erlitten haben, mit einem SEMS behandelt. Die mediane Zeit des Auftretens der Perforation oder der

Anastomoseinsuffizienz war 13 Tage, mit einer Spanne von 2 Stunden zu 48 Tagen [34].

Bei unserer Studie konnten wir eine Mediane Zeit von 7,5 Tagen beobachten. Dabei lag die Spanne zwischen 3 Tagen und 29 Tagen.

SEMS Verweildauer: In der Arbeit von Felix Berthl et al von 2019 haben die Patienten die mindestens ein SEMS erhalten haben, eine Verweildauer von median 37 Tagen mit min. 13 und max. 296 Tagen den Stent im Körper gehabt [25]. In unserer Arbeit wurde die SEMS Stent Verweildauer auf median 42 Tage festgelegt mit Minimum 5 Tagen und Maximum 234 Tagen. Das heißt, dass unser Ergebnis sehr nah am Ergebnis der Studie von F Berthl lag.

Begleitverfahren (Fibrinkleber und Vakuumtherapie, NSET): Nach E Rausa et al sind ösophageale Anastomoseinsuffizienzen besser mit endoskopischer Vakuumtherapie (EVT) als mit SEMS Therapie zu behandeln. EVT Therapie nimmt kürzere Therapiezeit in Anspruch als die SEMS Therapie [43]. Nach Choong Nam Shim et al wird bei postoperativen Anastomoseinsuffizienzen die Therapie mit SEMS und die die Therapie mit keinen Stent endoskopische Therapie (NSET) verglichen. Allerdings muss hier noch erwähnt werden, dass es sich um eine sehr kleine Serie an Patienten handelt. Insgesamt waren es 13 Patienten die mit SEMS behandelt worden sind und 14 Patienten mit non stent endoscopic therapy. Mit non stent endoscopic therapy wird hier gemeint die Therapie mit Fibrin Kleber und Endoclip. Die erfolgreiche Heilungsrate mit SEMS war in dieser Studie besser als die Heilungsrate mit NSET (80% vs. 28,6%, P-Wert= 0,036) [22].

In unserer Studie wurde die Vakuum Therapie und die Fibrinkleber Therapie begleitend zu der SEMS Therapie durchgeführt. Das heißt, dass neben der Anlage von insgesamt 69 Stents bei 34 Patienten wurden 5 von diesen 34 Patienten des Kollektivs begleitend mit endoskopischer Vakuum Therapie und 2 von 34 begleitend mit endoskopischer Fibrinkleber Therapie behandelt. All diese Patienten die ein Begleitverfahren mit endoskopischer nicht Stent Therapie erhielten (NSET) haben ihre Therapie immer mit einem Stent beendet.

4.2. Komplikationen:

Unsere Arbeit fokussiert auf die Komplikation Perforation und Gefäß Arrosion sodass für die Major Blutung, die Obstruktion und die Dislokation keine Kreuztabellen mit Prädiktiven Parametern erstellt wurde.

Blutung: Nach Petra G A van Boeckel et al wurde eine Blutung als Komplikation nach Implantation von SEMS aber auch nach self-expandable plastic stents bei benignen ösophagealen Rupturen und Anastomoseinsuffizienz bei insgesamt 52 Patienten die ein Stent erhalten haben bei 4 %, also insgesamt bei 2 Patienten dokumentiert. Hier muss man aber erwähnen, dass von den insgesamt 83 Stents die implantiert wurden 7 davon SEPS implantiert und 76 SEMS Stents implantiert [44].

In unserer Arbeit wurde eine Major Blutung bei insgesamt 5 von 34 Patienten dokumentiert. Das entspricht 14,7 % des Patienten Kollektivs.

Stentinduzierte Perforation: In der Arbeit von Diana H Liang et al von 2017 wurden insgesamt 83 Patienten untersucht die insgesamt 148 SEMS im Ösophagus erhalten haben. Die Indikation für die SEMS Implantation war Anastomoseinsuffizienz in 45,8 % der Fälle, aber auch spontane ösophageale Ruptur, ösophageale Obstruktion und iatrogene ösophageale Perforation. Die Perforation als Komplikation wurde bei 1 von 83 Patienten dokumentiert [43].

Stent Dislokation: In der Arbeit von Jessica M Leers et al wurde eine Stent Migration bei 1 von 31 Patienten beobachtet [35]. In einer Meta Analyse von Ryan Law et al wurden insgesamt 14 Studien analysiert. Hier wurden 212 Patienten die ein SEMS Stent erhalten haben dokumentiert. Es wurden insgesamt 29 SEMS Dislokationen festgestellt, also 15,9%.

In unserer Studie entwickelten deutlich mehr Patienten eine Stent Migration oder Dislokation. Insgesamt 16 von 34 Patienten haben eine Dislokation entwickelt, also 47,1 %. Damit liegen wir mit unseren Daten deutlich höher als die Meta Analyse von Ryan Law et al [46].

Gefäß Arrosion: M Schweigert et al [36] untersuchte das Risiko von stentinduzierten Arrosionen der Aorta bei Anastomoseinsuffizienzen nach Ösophagektomie. Es wurde beobachtet, dass 3 von 13 Patienten mit einer Anastomoseinsuffizienz und einem Stent eine Aorten Arrosion entwickelten. Diese

Ergebnisse ähneln sich unserem Ergebnis, bei dem 3 von 34 Patienten auch eine Gefäß Arrosion entwickelten nach Stent Implantation.

Erfolg der Therapie: In der Studie von Jessica M Leers et al vom Jahr 2009 haben insgesamt 31 Patienten eine iatrogene Ösophageale Perforation oder eine Anastomoseinsuffizienz nach einer Ösophagektomie bekommen. Alle wurden mit SEMS Stents versorgt. Bei 29 von 31 konnte ein kompletter Anastomoseinsuffizienz Verschluss erreicht werden. Somit war bei 92% der Patienten die Therapie erfolgreich [35].

In der Arbeit von Saga Person et al von 2014 wurden Prädiktive Parameter für den Erfolg oder nicht einer SEMS Therapie allerdings nur für benigne ösophageale Perforationen untersucht. Die Patienten mit Malignität wurden ausgeschlossen. Hier wurden 33 von 40 Patienten (82,5%) erfolgreich mit SEMS behandelt [40].

Unsere Arbeit hingegen hatte 34 Patienten und davon haben insgesamt 26 Patienten eine erfolgreiche Therapie der Anastomoseinsuffizienz mit SEMS gehabt. Daraus folgt, dass 76,5 % des Patienten Kollektivs eine erfolgreiche Therapie hatten und 23,5 % (8/34) keine erfolgreiche Therapie hatten.

5. Zusammenfassung:

Die Anastomoseninsuffizienz stellt eine ernste und schwerwiegende Komplikation nach diesen Eingriffen dar und geht mit einer Mortalität von bis zu 31% einher [30].

Selbsexpandierbare Metallstents werden zur Behandlung von Anastomoselecks nach gastroösophagealen Operationen eingesetzt. Prädiktoren für Behandlungsversagen und Komplikationen sind unbekannt. In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie fassen wir unsere Erfahrungen mit selbstexpandierbaren Metallstents zur Behandlung von Anastomoseinsuffizienzen zusammen, um die Parameter für ein Versagen der Behandlung zu bestimmen. Zwischen 2009 und 2015 wurden insgesamt 356 Patienten aufgrund von einem Ösophagus- oder Magenkarzinom am oberen GI Trakt im Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart operiert. 47 Patienten haben eine postoperative Anastomoseinsuffizienz entwickelt, dies entspricht 13,20 % (47/356), 38 Patienten davon haben eine endoskopische Therapie mit einem SEMS im Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart erhalten.

In unserer Studie wurden, aufgrund fehlender Einschlusskriterien, 4 von 38 Patienten ausgeschlossen. Somit wurden insgesamt 34 Patienten mit medianen Alter 66,5 Jahren in unserer Studie eingeschlossen. Der jüngste Patient war 45 Jahre alt und der älteste Patient war 79 Jahre alt.

Von den 34 untersuchten Fällen war die endoskopische Therapie der Anastomoseinsuffizienz mit SEMS erfolgreich bei 76,5 % der Patienten (26/34).

Die meisten Patienten (79,4%) präsentierten sich histologisch mit einem Adenokarzinom. In 85 % der Fälle hatten die Patienten Komorbiditäten, davon die meisten kardiovaskuläre Erkrankungen. Ein erhöhtes BMI hatten 12 Patienten also 35% des Kollektivs. Eine transthorakale Ösophagoektomie, nach Ivor Lewis erfolgte in 26 Fällen. Eine radikale Gastrektomie erfolgte in 7 Fällen (20,6%) und eine transhiatale Gastrektomie bei einem Patienten.

Medianes Intervall zwischen Operationsdatum und Zeitpunkt der Diagnose der Anstomoseinsuffizienz war 7,5 Tage (Zeitspanne 3-29 Tage).

Alle Anastomoseinsuffizienzen wurden endoskopisch bestätigt. Die meisten Patienten hatten endoskopisch als Insuffizienzgröße eine 1/3 Zirkumferenz (82%). 6 Patienten (18%) präsentierten sich mit einer Leckage größer als 2/3 Zirkumferenz. Der Zeitpunkt der ersten SEMS Implantation wurde bei insgesamt 33 Patienten unmittelbar nach der Anastomoseinsuffizienz Diagnose eingesetzt. Bei einem Patienten wurde der erste SEMS erst nach 22 Tagen implantiert, nachdem die konservative Therapie keinen Erfolg zeigte.

Insgesamt wurden 69 SEMS in 34 Patienten eingepflanzt. Bei allen Patienten wurden komplett beschichtete Stents implantiert. Die Durchmesser der Stents betragen 20 bis 28 mm und die Länge der Stents betrug zwischen 80 bis 140 mm. Bei der zweiten endoskopischen Kontrolle wurde der Stent entfernt und im Falle einer weiterhin bestehenden Anastomoseinsuffizienz durch einen neuen SEMS ersetzt. Die mediane Stent Zahl pro Patienten beträgt 2,0 (Spanne 1-7 Stents). Die mediane Verweildauer der SEMS pro Patienten war 42 Tage (Zeitspanne 5-234). In 26 Patienten (76%) zeigte eine erfolgreiche endoskopische Therapie der Anastomoseinsuffizienz mit SEMS. Der Therapieerfolg wurde bei diesen Patienten endoskopisch bestätigt. Die Patienten die keine erfolgreiche Therapie waren insgesamt 8. 2 Davon wurden erfolgreich erneut operiert sodass sie überlebten. Die restlichen 6 Patienten starben an den Folgen der Anastomoseinsuffizienz.

Geschlecht, Alter, Gewicht, Komorbidität, Lokalisation des Tumors, Histologie des Karzinoms, Neoadjuvante Chemotherapie, Anzahl der Chemotherapie Zyklen, Chemotherapie Substanzen, Lokale Strahlentherapie, OP Technik, Anastomoseinsuffizienzgröße, Zeitpunkt des Auftretens der Insuffizienz, Infektparameter, Anzahl der verwendeten SEMS, Stent Länge und Durchmesser, Stentverweildauer, Begleitende endoskopische Verfahren wurden auf ihren Vorhersagewerte gemäß Behandlungserfolg und Komplikationsrate analysiert. Signifikante Risikofaktoren für ein Versagen der

Behandlung waren die Parameter neoadjuvante Chemostrahlentherapie, die Plattenepithelhistologie und die Lokalisation des Karzinoms.

Parameter wie Geschlecht, Komorbidität, Body-Mass-Index und neoadjuvante Chemotherapie korrelierten nicht mit dem Ergebnis. Die Sterblichkeitsrate betrug 20%, meistens aufgrund einer unkontrollierten Anastomoseinsuffizienz. Bei 15 % der Patienten traten schwere stentbedingte Komplikationen auf, die meisten davon nach dem Einsetzen eines großen Stents (Länge und Durchmesser). Die Plattenepithelkarzinome, die neoadjuvante lokale Chemostrahlentherapie und die ösophageale Lage des Karzinoms waren Prädiktoren für ein Versagen der Behandlung.

In unserer Studie konnten wir keine Parameter identifizieren die eine statistisch signifikante Rolle bei der Entstehung von Komplikationen wie Gefäß Arrosion und stentinduzierte Perforation spielen.

6. Publikationen:

In folgender Publikation wurden Teile der Ergebnisse dieser Arbeit veröffentlicht:

Wolfram Bohle, Ioannis Louris, Andre Schaudt, Joerg Königer und Wolfram Zoller. Predictors for Treatment Failure of Self-Expandable Metal Stents for Anastomotic Leak after Gastro-Esophageal Resection. J Gastrointestin Liver Dis 2020;29:145-149.

7. Literaturverzeichnis

1. Wolf AM, Henne-Bruns D : Anastomoseinsuffizienz im Gastrointestinaltrakt Chirurgie upgrade 2004 pp 211-222.
2. Biere SS, Maas KW, Cuesta MA, van der Peet DL: Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2011;28:29-35.
3. Carboni J, Valle M, Federeci O et al. Esophageal anastomotic leakage after gastrectomy for esophagic-gastric junction adenocarcinoma: options for treatment. *J Gastrointest Oncol* 2016; 515-522.
4. Lang H, Piso P, Stukenborg C et al. Management and result of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:168-171.
5. Von Hagen P, Hulshof M, van Lanschot JB et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New Engl J Med* 2012;366:2074-84.
6. Kähler G. anastomotic leakage after upper gastrointestinal surgery. Endoscopic treatment. *Visc Med* 2017; 33:202-206.
7. Kubota T, Hiki N, Sano T et al. Prognostic significance of complications after curative surgery for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 891-98.
8. Li Q G, Li P, Tang D et al. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013;4060-65.
9. Kim KM, An JY, Kim HI, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH: Major early complications following open, laparoscopic, and robotic gastrectomy. *Br J Surg* 2012;99:1681-1687.
10. Lee S, Ahn JY, Jung HY et al. Clinical outcomes of endoscopic and surgical management for postoperative upper gastrointestinal leakage. *Surg Endosc* 2013; 4232-40.
11. Galizia G, Napolitano V, Castellano P, Pinto M, Zamboli A, Schettino P, Orditura M, De Vita F, Auricchio A, Mabilia A, Pezzullo A, Lieto E: The Over-The-Scope-Clip (OTSC) system is effective in the treatment of chronic esophagojejunal anastomotic leakage. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1585-1589.
12. Gelbmann CM, Ratiu NL, Rath HC, Rogler G, Lock G, Schölmerich J, Kullmann F: Use of self-expandable plastic stents for the treatment of esophageal perforations and symptomatic anastomotic leaks. *Endoscopy* 2004;36:695-699.
13. H.Groittl, T.Horbach, R.Stangl, J.Scheele Technik der Fibrinklebung in der endoskopischen Chirurgie, B.C.Manegold, V.Lange, R.Salm Pages 85-91
14. T.Schorsch, C.Müller, Dr.G.Loske Endoskopische Vakuumtherapie von Perforationen und Anastomoseinsuffizienzen des Ösophagus *Der Chirurg* Ausgabe 12/2014
15. Langer FB, Wenzl E, Prager G, Salat A, Miholic J, Mang T, Zacherl J. Ann Management of postoperative esophageal leaks with the Polyflex self-expanding covered plastic stent. *Thorac Surg.* 2005 Feb;79(2):398-403

16. Dai YY, Gretschel S, Dudeck O, Rau B, Schlag PM, Hünerbein M: Treatment of oesophageal anastomotic leaks by temporary stenting with self-expanding plastic stents. *Br J Surg* 2009;96:887-891.
17. Doniec JM, Schniewind B, Kahlke V, Kremer B, Grimm H: Therapy of anastomotic leaks by means of covered self-expanding metallic stents after esophagogastrectomy. *Endoscopy* 2003;35:652-658.
18. Oh HJ, Lim CH, Yoon SB, Lee HH, Kim JS, Cho YK, Park JM, Choi MG. Temporary self-expandable metallic stent placement in post-gastrectomy complications. *Gastric Cancer*. 2019 231-236.
19. S Persson, I Rouvelas, T Irino, L Lundell. Outcomes following the main treatment options in patients with a leaking esophagus: a systematic literature review *Dis Esophagus*. 2017 Dec 1;30(12):1-10.
20. Hiroyasu Iwasaki, Takashi Mizushima, Yuta Suzuki, Shigeki Fukisada, Kenta Kachi, Takanori Ozeki, Kaiki Anbe, Hironobu Tsukamoto, Fumihiko Okumura, Takashi Joh, Hitoshi Sano. Factors That Affect Stent-Related Complications in Patients with Malignant Obstruction of the Esophagus or Gastric Cardia. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1): 47-54.
21. Cheal Wung, Huh Joon Sung Kim, Hyun Ho Choi, Ja In Lee, Jeong-Seon Ji, Byung-Wook Kim, Hwang Choi. Treatment of benign perforations and leaks of the esophagus: factors associated with success after stent placement. *Surg Endosc*. 2018 Aug;(8):3646-3651.
22. Choong Nam Shim, Hyoung-Il Kim, Woo Jin Hyung, Sung Hoon Noh, Mi Kyung Song, Dae Ryong Kang, Jun Chul Park, Hyuk Lee, Sung Kwan Shin, Yong Chan Lee, Sang Kil Lee. Self-expanding metal stents or nonstent endoscopic therapy: which is better for anastomotic leaks after total gastrectomy? *Surg Endosc*. 2014 Ar;28(3):833-40.
23. Sung Ryol Lee, Hyung Ook Kim, Jung Ho Park, Chang Hak Yoo. Clinical Outcomes of Endoscopic Metal Stent Placement for Esophagojejunostomy Leakage After Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2018 Apr;(2):113-117.
24. Patrick Sven Plum, Till Herbold, Felix Berthl, Hildegard Christ, Hakan Alakus, Marc Bludau, De-Hua Chang, Christiane Josephine Bruns, Arnulf Heinrich Hölscher, Seung-Hun Chon. Outcome of Self-Expanding Metal Stents in the Threatment of Anastomotic Leaks After Ivor Lewis Esophagectomy. *World J Surg*.2019 Mar;(3):862-869.
25. Felix Berthl, Marc Bludau, Patrick Sven Plum, Till Herbold, Hildegard Christ, Hakan Alakus, Robert Kleinert, Christiane Josephine Bruns, Arnulf Heinrich Hölscher, Eung-Hun Chon. Self-Expanding Metal Stens Versus Endoscopic Vacuum Therapy in Anastomotic Leak Treatment After Oncologic Gastroesophageal Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2019 Jan;(1):67-75.
26. Lange B, Demirakca S, Kähler G, Weiß C, Wessel L, Kubiak R. Experience with Fully Coveres Self-Expandable Metal Stents for Esophageal Leakage in Children. *Klin Padiatr*.2020 Jan;(1):13-19.
27. Chauvet C, Bonnard A, Mosca A, Bellaiche M, Philippe-Chomette P, Viala J. Postsurgical Perforation of Esophagus Can Be Treated Using a

- Fully Covered Stent in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Feb;64(2):e43.
28. E E Calle, M J Thun, J M Petrelli, C Rodriguez, C W Heath. Body-mass-index and mortality in a prospective cohort of U.S. Adults. *The New England Journal of Medicine* 1999 Oct. 7;341(15) 1097-105.
 29. Kassis E, Kosinski A, Ross P, Koppes K, Donahue J, Daniel V. Predictors of Anastomotic Leak after Esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann Thorac Surg.* 2013 Dec;96(6):1919-26
 30. Sarela, A. I., Tolan, D. J., Harris, K., Dexter, S. P. & Sue-Ling, H. M. Anastomotic leakage after esophagectomy for cancer: a mortality-free experience. *J Am Coll Surg* 2008; 206, 516-523.
 31. Yasuki Hori, Itaru Naitoh, Kazuki Hayashi, Tesshin Ban, Makoto Natsume, Fumihiko Okumura, Takahiro Nakazawa, Hiroki Takada, Atsuyuki Hirano, Naruomi Jinno, Shozo Togawa, Tomoaki Ando, Hiromi Kataoka, Takashi Joh. Predictors of stent dysfunction after self-expandable metal stent placement for malignant gastric outlet obstruction: tumor ingrowth in uncovered stents and migration of covered stents. *Surg Endosc.* 2017 Oct;(10) 4165-4173
 32. J L Mahoney, R E Condon. Adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1987 May;205(5):557-62
 33. Jong Pil Im, Jung Mook Kang, Sang Gyun Kim, Joo Sung Kim, Hyun Chae Jung, In Sung Song. Clinical outcomes and patency of self-expanding metal stents in patients with malignant upper gastrointestinal obstruction. *Dig Dis Sci.* 2008 Apr;53(4)938-45.
 34. P Salminen, R Gullichsen, S Laine. Use of self-expandable metal stents for the treatment of esophageal perforation and anastomotic leaks. *Surg Endosc.* 2009 Jul.;23(7):1526-30.
 35. Jessica M Leers, Carlo Vivaldi, Hartmut Schäfer, Marc Bludau, Jan Brabender, Georg Lurje, Till Herbold, Anulf H Hölscher, Ralf Metzger. Endoscopic therapy for esophageal perforation or anastomotic leak with a self-expandable metallic stent. *Surg Endosc.* 2009 Oct;23(10):2258-62
 36. Michael Schweigert, Attila Dubecz, Rudolf J Stadlhuber, Herbert Muschweck, Hubert J Stein. Risk of Stent-related aortic erosion after endoscopic stent insertion for intrathoracic anastomotic leaks after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2011 Aug;92(2):513-8
 37. M W van Berg, A C Kerbert, E J van Soest, M P Schwartz, L P Gilissen, J E van Hooft. Safety and efficacy of a fully covered large-diameter self-expanding metal stent for the treatment of upper gastrointestinal perforations, anastomotic leaks, and fistula. *Dis Esophagus.* 2016 Aug;29(6):572-9.
 38. Yong-Tao Han, Lin Pen, Qiang Fang, Qiang Li. Value of radiotherapy and chemotherapy after SEMS implantation operation in patients with malignant esophageal stricture. *Ai Zheng.* 2004 Jun;23(6)682-4.
 39. Hany Eldeeb, Hend Ahmed El-Hadaad. Radiotherapy versus stenting in treatment malignant dysphagia. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Dec;3(4):322-5.

40. Saga Persson, Peter Elbe, Ioannis Rouvelas, Mats Lindbad, Koshi Kumagai, Lars Lundell, Magnus Nilsson, Jon A Tsai. Predictors for failure of stent treatment for benign esophageal perforations-a single center 10-year experience. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 14;20(30):10613-9.
41. Eduardo Rodrigues-Pinto, Pedro Pereira, Armando Ribeiro, Pedro Moutinho-Ribeiro, Susana Lopes, Guilherme Macedo. Self-expanding metal stents in postoperative esophageal leaks. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016 Mar;108(3):133-7.
42. Andrea Andreoni, Chiara Genco, Marco MAssida, Milena Di Leo, Ubero Romario Fumagalli, Riccardo Rosati, Loredana Correale, Roberta Maselli, Elisa Chiara Ferrara, Manol Jovani, Alessandro Repici. Self - Expanding Metal Stents for the Treatment of Post-Surgical Esophageal Leaks: A Tertiary Referral Center Experience. *Dig Surg* 2019;36(4):309-316.
43. E Rausa, E Asti, A Aiolfi, F Bianco, G Bonitta, L Bonavina. Comparison of endoscopic vacuum therapy versus endoscopic stenting for esophageal leaks: systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2018 Nov 1;31(11).
44. Petra G A van Boeckel, Kulwinder S Dua, Bas L A M Weusten, Ruben J H Schmits, Naveen Surapaneni, Robin Timmer, Frank P Vleggaar, Peter D Siersema. Fully covered self-expandable metal stents(SEMS) partially covered SEMS and self-expandable plastic stents for the treatment of benign esophageal ruptures and anastomotic leaks. *BMC Gastroenterol.* 2012 Feb 29;12:19.
45. Diana H Liang, Eric Hwang, Leonora M Meisenbach, Min P Kim, Edward Y Chan, Puja Gaur Khaitan. Clinical outcomes following self-expanding metal stent placement for esophageal salvage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Sep;154(3):1145-1150.
46. Ryan Lwa, Anoop Prabhu, Larissa Fuji-Lau, Carol Shannon, Siddharth Singh. Stent migration following endoscopic suture fixation of esophageal self-expandable metal stents: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2018 Feb;(2):675-681.

8. Eigenanteilserklärung

Die Arbeit wurde in der Klinik für Allgemein Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie am Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart in Stuttgart unter Betreuung von Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller und unter Betreuung von Prof. Dr. med. Nisar P. Malek durchgeführt.

Die Konzeption der retrospektiven Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller (Ärztlicher Direktor Gastroenterologie Katharinenhospital Stuttgart), Herrn Dr. med. Wolfram Bohle (Leitender Oberarzt Katharinenhospital Stuttgart) und Herrn Prof. Dr. med. Nisar Malek (Ärztlicher Direktor Gastroenterologie Universität Tübingen).

Die Studie umfasste 34 Patienten. Die klinischen Daten habe ich aus der Datenbank des Klinikums erfasst und ausgewertet. Die Kontaktaufnahme in zwei Fällen mit den behandelten Hausärzten bezüglich Follow-Up erfolgte telefonisch.

Ergebnisse der Studie wurden zum Teil in der genannten Publikation veröffentlicht.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. Harald Weber durch mich.

Alle Abbildungen und Tabellen meiner Dissertation habe ich selber angefertigt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keinen weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 02.11.2020

Ioannis Louris

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfram G. Zoller für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Klinik anfertigen zu dürfen und für die Bereitstellung dieses interessanten Dissertationsthemas.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Wolfram Bohle für seine engagierte Betreuung und seine eingesetzte Zeit. Seine Worte in dieser Zeit waren für mich immer aufbauend, unterstützend und motivierend.

Gleichzeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Nisar P. Malek für seine gute Betreuung als Zweitbetreuer meiner Doktorarbeit meinen Dank aussprechen.

Meiner Familie die mir in der Zeit der Promotion immer zur Seite stand bin ich sehr dankbar. Die Unterstützung meiner Familie, haben zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen.