

Aus dem

Klinikum Stuttgart Katharinenhospital

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

Zentrum Innere Medizin

Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie,
Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie

**Multizentrische, randomisierte Vergleichsstudie von
zwei „High performance“ Führungsdrähten für die
Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie
(ERCP)**

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

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

vorgelegt von

Lefa, Foteini

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Albert

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hahn

Tag der Disputation: 30.01.2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1.Einleitung.....	6
Führungsdrähte	6
Lange Führungsdrähte.....	9
Kurze Führungsdrähte	9
Konfiguration der Spitze des Führungsdrahtes	10
Zielsetzung	11
2.Material und Methoden.....	12
Studiendesign	12
Patientenauswahl	12
Datenschutz, Einwilligungserklärung, Ethikvotum	14
Besondere Untersuchungsrisiken	15
Medizinproduktegesetz (MPG)	16
Förderung der Studie	16
Hypothese.....	17
Ziel der Untersuchung.....	17
Definition	18
Endpunkt.....	18

Ablauf der Untersuchung	18
Eingesetzte Führungsdrähte	21
Zuordnung zu den Gruppen	24
Literatursuche	26
Statistik – Fallzahlberechnung	26
3. Ergebnisse	29
Erfolgsrate	36
Vergleich gebogener vs. gerader Führungsdraht	36
Vergleich Typ 1 vs. Typ 2 Führungsdraht	39
Drahttyp bei nativer Papille/Z.n. Papillotomie	40
Untersuchungszeiten	41
Komplikationen	42
4. Diskussion	47
Hauptergebnis- Rolle der Konfiguration der Drahtspitze	48
Flexible vs. Hyperflexible Spitze	48
Status der Papille	49
Komplikationen-Vergleich mit der Literatur	49
Vergleich mit anderen Publikationen	51
Beschränkungen und Besonderheiten der Studie	53
Schlussfolgerung	54
5. Zusammenfassung	56
6. Literaturverzeichnis	58
7. Erklärung zum Eigentel	63
8. Veröffentlichungen	65
Danksagung	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der Studie	20
Abbildung 2: Führungsdraht vom Typ 1 mit gerader Spitze	23
Abbildung 3: Führungsdraht vom Typ 1 mit gebogener Spitze	23
Abbildung 4: Kurzer Radius der gebogenen Spitze beim Führungsdraht Typ2.	23
Abbildung 5: Alpha-Loop Bildung beim Führungsdraht Typ 2	23
Abbildung 6: Anzahl und Verteilung der Patienten	31
Abbildung 7: Vergleich gebogener vs. gerader Führungsdraht bei intrahepatischen Stenosen.....	37
Abbildung 8: Erfolgsrate nach Spitzenkonfiguration-Allgemeine Übersicht	38
Abbildung 9: Erfolgsrate nach Drahttyp-Allgemeine Übersicht	40
Abbildung 10: Vergleich der Untersuchungszeiten (Mittelwert und 95% Konfidenzintervall) der vier verschiedenen Gruppen, $p > 0.2$	42
Abbildung 11: Komplikationen-Einteilung nach Art und Häufigkeit	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Drop Outs-Ausgeschlossene Patienten: Grund und Kategorie	32
Tabelle 2: Detaillierte Studieninformation	35
Tabelle 3: Zusammenfassung der Laborwerte	35
Tabelle 4: Komplikationen-Auflistung nach Art und Anamnese	44

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
APC	Argonplasmakoagulation
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CHE	Cholezystektomie
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DD	Differenzialdiagnose
DHC	Ductus hepaticus communis
DHD	Ductus hepaticus dexter
DHS	Ductus hepaticus sinister
EPT	Endoskopisch ausgeführte Papillotomie
ERCP	endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie
EUS	Endosonographie
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HCC	Hepatocelluläres Carcinom
ITBL	Ischemic Type Biliary Lesions
ITT	Intention-To-Treat Analyse
LTX	Lebertransplantation
MPG	Medizinproduktegesetz
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MWA	Mikrowellenablation
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OP	Operation
OTS	Over-The-Scope Clip
PDT	Photodynamische Therapie
PEP	Post-ERCP-Pankreatitis
PP	Per-Protocol Analyse
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
RFA	Radiofrequenzablation
sd	Standardabweichung
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus, versus
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) hat sich seit den 1970er Jahren zur Gold-Standard-Untersuchung für pankreatobiliäre Erkrankungen entwickelt. Mit dieser Untersuchung sind sowohl diagnostische als auch therapeutische Maßnahmen möglich (Cennamo *et al.*, 2009; Fung, Pitea and Tabibian, 2021). Es handelt sich um eine endoskopische Untersuchung kombiniert mit Fluoroskopie zur Darstellung der Gallenwege und des Pankreasganges über die Papilla duodeni major, in seltenen Fällen auch über die Papilla duodeni minor. Mit Hilfe von Kontrastmittel können die Strukturen dargestellt werden und sogar therapeutische Maßnahmen erfolgen. McCune *et al.* beschrieben 1968 die erste endoskopische retrograde Pankreatographie (McCune, Shorb and Moscovitz, 1968) und zwei Jahre später beschrieben Takagi *et al.* die erste endoskopische retrograde Cholangiographie (Takagi *et al.*, 1970). Siegel und Pullano waren die ersten, die die Führungsdraht assistierte Gallenwegsintubation eingeleitet haben (Siegel and Pullano, 1987). Die ERCP beinhaltet aufwändige Interventionen, erfordert teure Materialien (Ballons, Führungsdrähte u.a.), Expertise des Untersuchers und der Assistenten. Die Anwendung von Röntgenstrahlen belastet nicht nur den Patienten, sondern auch das Personal. Komplikationen nach einer ERCP sind häufig und können schwer verlaufen. Zur Optimierung nun der Untersuchungsbedingungen mit Ziel in Zukunft die Erfolgsrate zu erhöhen, neue Therapien einzusetzen und die peri- und postinterventionellen Komplikationen zu minimieren werden zur Zeit viele Studien durchgeführt (Raithel *et al.*, 2013).

Führungsdrähte

Bei interventionellen Eingriffen in der ERCP kommen immer Führungsdrähte zum Einsatz. Diese gibt es in unterschiedlichen Ausführungen. Es ist aber bisher nicht

klar, die Verwendung welches Drahttyps bei welcher Indikation die besten Erfolgsaussichten hat (Lefa *et al.*, 2020; Hausmann *et al.*, 2021, 2022). Mit Hilfe von Führungsdrähten kann die DHC-Sondierung, die Passage von benignen oder malignen Stenosen, die stabile Positionierung und der Wechsel von endoskopischen Systemen (z.B. Papillotomen, Katheter, Stents, Körbchen zur Stein Entfernung) in den intra- und extrahepatischen Gallenwegen, in Zysten und in den Pankreasgang während der ERCP ermöglicht werden. Führungsdrähte helfen uns bei der antegraden Passage des kombinierten Rendezvous Verfahrens. Auch bei der Cholangioskopie sind Führungsdrähte notwendig (Somogyi *et al.*, 2007; Reddy and Draganov, 2009). Führungsdrähte sind im Rahmen einer schwierigen DHC-Intubation ein wichtiges Werkzeug (Berry, Han and Tabibian, 2019).

Die Durchführung einer ERCP mit Hilfe eines Führungsdrahtes erhöht im Vergleich zur konventionellen Sondierung mit Kontrastmittel die Erfolgsrate der Gallengangssondierung und wird in den letzten Jahren als Methode der Wahl gewählt (Katsinelos *et al.*, 2008; Cennamo *et al.*, 2009; Cheung *et al.*, 2009; Tse *et al.*, 2013; Vihervaara *et al.*, 2013). Exemplarisch: Eine Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten Studien von Cennamo *et al.* zeigte, dass die Führungsdraht-gesteuerte DHC-Sondierung im Vergleich zur konventionellen Kanülierung nach Kontrastmittelgabe zu höheren primären Intubationsraten zu weniger Precuts (10,3 vs. 14,7%) und auch weniger schwierigen Intubationen führte. Außerdem war das Risiko für eine Post-ERCP-Pankreatitis (PEP) bei den Patienten mit Führungsdraht-gesteuerten Intubation geringer (Cennamo *et al.*, 2009). In der prospektiven Studie von Lella *et al.* mit 400 Patienten verteilt in 2 Gruppen (Gruppe A: DHC-Intubation mit einem Führungsdraht, Gruppe B: Intubation mit traditionellen Katheter und Kontrastmittel) zeigten sich 0% PEP in der Gruppe A vs. 4,1% in Gruppe B (Lella *et al.*, 2004). Andere Arbeiten zeigten auch dass die Führungsdraht-gesteuerte DHC-Intubation mit einem flexiblen Draht durch ein Papillotom mit signifikant niedrigeren Raten an PEP im Vergleich zur Kanülierung mittels Standard Kontrastmittel-Methode verbunden ist (Somogyi *et al.*, 2007). Die randomisierte kontrollierte multizentrische prospektive BIDMEN Studie von Kawakami *et al.* hat auch untersucht ob es Unterschiede zwischen

der Führungsdraht-gesteuerten DHC-Intubation und der Nicht-Führungsdraht-gesteuerten Intubation gibt. Hierbei kam raus, dass mit einem Führungsdraht die DHC-Intubationszeit und die Fluoroskopie-Zeit verkürzt werden (Kawakami *et al.*, 2012). Adler *et al.* beschrieben in einer retrospektiven Analyse von 822 Patienten über Erfolgsrate von 96,7% bei der Kontrastmittel-freien DHC-Intubation im Vergleich zu 70-85% (je nach verwendeten Katheter) Erfolgsraten einer konventionellen DHC-Intubation mit Kontrastmittel wie in früheren Studien beschrieben (Adler *et al.*, 2010; Halttunen *et al.*, 2014). Ähnlich zeigte eine Cross-over Studie von Karamanolis *et al.* einen Anstieg des DHC-Sondierungserfolges von 82% auf 97% mit der Drahtsondierung mit Sphinkterotom bei diesen Patienten bei denen die Sondierung mit der Standard Kontrastmittel-Intubation scheiterte (Karamanolis *et al.*, 2005).

Zur Optimierung der Untersuchung wurden Führungsdrähte in verschiedenen Varianten mit unterschiedlicher Länge, Durchmesser, Material im Kern und Hülle, Design der Spitze und Preisen von mehreren Herstellern entwickelt (Somogyi *et al.*, 2007). Ihre Länge variiert von 260–650 mm (meist 480mm), der Durchmesser liegt zwischen 0,018 - 0,038 Inch und die Spitze ist meist flexibel/hyperflexibel, gerade oder vorgebogen. Monofile Führungsdrähte bestehen aus Stahl und werden aufgrund ihrer Steifigkeit bei bestimmten Indikationen eingesetzt. Drähte mit „Coils“ haben einen monofilen Kern mit Starrheit und äußerlich eine Spiralspule, die für Flexibilität und Haltbarkeit dient. Beschichtete/ummantelte Führungsdrähte bestehen aus einem monofilen Kern aus Stahl, Nitinol oder einer anderen Legierung. Die Beschichtung ist aus Teflon, Polyurethan oder aus einem anderen Kunststoff, damit die Gleitfähigkeit verbessert wird. Zur besseren röntgenologischen Darstellung des Führungsdrähten werden manche Kerne in Platin oder Wolfram getaucht. Die Spitzen sind entweder gerade, gebogen oder J- förmig konfiguriert. Alle Führungsdrähte bestehen aus zwei Teilen: ein eher stabiler Schaft und eine flexible oder hyperflexible (hydrophile) Spitze. Der Schaft dient zur Unterstützung und als Führungshilfe und die Spitze erleichtert die genauere Positionierung in die Zielregion und zur Einführung in Seitenäste (Somogyi *et al.*, 2007; Reddy and Draganov, 2009; Kwon *et al.*, 2020).

Lange Führungsdrähte

Die langen Führungsdrähte dienen als Führungsschiene beim Wechseln von weiteren endoskopischen Systemen. Ein typischer langer ERCP-Führungsdraht hat eine Länge von ca. 420-480cm und wird vom Pflegepersonal kontrolliert. Die Nachteile eines solchen Drahtes sind viele: Die dauerhafte gute Kommunikation und Zusammenarbeit des Arztes mit dem Pflegepersonal ist obligat, andererseits kann es zu schwieriger Intubation und Problemen beim Instrumentenwechsel kommen. Der zuständige Assistent hat aber außer Halten des Drahtes während der ERCP noch weitere Aufgaben wie das Aufblasen/Entlüften des Ballonkatheters, Strecken/Abwinkeln des Papillotoms u.a. was zu Überbelastung führen kann. Die Untersuchung kann dadurch länger dauern, die längere Röntgenexposition kann nicht vermieden werden. Es passiert oft, dass die Spitze dieses Führungsdrahtes in Kontakt mit dem Boden kommt und so zu einer Übertragung von Keimen führt. Lange Führungsdrähte sind aber bei komplexen Rendezvous EUS-assistierter ERCP und bei der Cholangioskopie durchgeführt durch einem Untersucher vorteilhaft (Reddy and Draganov, 2009; Singhvi and Dea, 2013).

Kurze Führungsdrähte

In den letzten Jahren gibt es die Tendenz kürzere Führungsdrähte anzuwenden. Kurze Führungsdrähte gibt es in verschiedenen Varianten: gerade, gebogen, J-förmig wie oben erwähnt. Es gibt viele Vorteile von diesen Drähten. Eine Studie von G.I. Papachristou et al. zeigte, dass Instrumentenwechsel in der ERCP mit einem kurzen gebogenen hydrophilen Führungsdraht (0.035-inch, 260-cm lang gebogen) schneller als bei dem langen Drahtsystem ist. Außerdem gelingt es mit dem kurzen Führungsdraht das Gallenwegs- und Pankreassystem in schwierigen Situationen einfacher zu erreichen und schneller einen Stent zu implantieren (Draganov *et al.*, 2010). Die hydrophile und somit rutschige Beschichtung dieser Drähte erlaubt die einfache Passage und Drehung durch enge Strikturen. Verlust

dieses kurzen Führungsdrahtens wurde in nur 5% aller Fälle dokumentiert, davon konnte bei allen Verlusten der Zugang wieder gefasst werden (z.B. mit Nachjustierung des Führungsdrahtes). Diese niedrigen Verlustraten dienen dazu bei, dass die benötigte Nummer von Führungsdrahten während der ganzen Untersuchung auch sinkt. Die Entwicklung von kurzen Drahtsystemen hilft den Untersucher den Draht alleine zu kontrollieren, im Duodenoskop zu fixieren und somit das Risiko eines Drahtverlusts zu minimieren (Papachristou *et al.*, 2006; Somogyi *et al.*, 2007). Es ist zu erwarten, dass durch die Steuerung durch den Arzt die Papille weniger manipuliert und so das PEP-Risiko geringer wird (Reddy and Draganov, 2009). Außerdem, nach Vergleich von Bailey *et al.* der Untersuchungszeiten der konventionellen DHC-Intubation nach Kontrastmittelgabe vs. Verwendung eines kurzen Führungsdrahtes zeigten sich in der zweiten Gruppe kürzere Zeiten (Bailey *et al.*, 2008). Als Folge wird die Sedierungsdauer, die Fluoroskopiezeit und somit die Strahlendosis reduziert (Draganov *et al.*, 2010). Auch die Kosten werden mit einem kurzen Führungsdraht reduziert. Außerdem wenn man diese Methodik auch von hygienischer Perspektive betrachtet ist es viel einfacher mit den kurzen Drähten ein steriles Arbeitsfeld zu behalten (Papachristou *et al.*, 2006).

Konfiguration der Spitze des Führungsdrahtes

Es ist bisher nicht klar, die Verwendung welches Drahttyps bei welcher Indikation die besten Erfolgsaussichten hat (Lefa *et al.*, 2020). Auch je nach Untersucher und nach Region werden verschiedene Führungsdrähte eingesetzt. So werden in Japan überwiegend an der Spitze gebogene Führungsdrähte genutzt, während in Deutschland häufig gerade Drähte eingesetzt werden.

Der Vergleich eines gebogenen Drahtes mit einem geraden zeigte in einer Arbeit kürzere Sondierungszeiten bei der ersten Gruppe. Unterschiede im

Intubationserfolg und an Komplikationsrate gaben sich nicht (Vihervaara *et al.*, 2013; Hausmann *et al.*, 2022). Auch eine neuere Studie von Kwon *et al.* konnte nachweisen, dass hyperflexible gebogene und mit elastischem Schaft Führungsdrähte effizienter sind (Kwon *et al.*, 2020).

Die atraumatische und stumpfe Spitze eines J-förmigen Führungsdrahtes kann besonders bei selektiver DHC-Sondierung mit Reduktion der Post-ERCP Blutungen und Perforationen hilfreich sein (Omuta, 2013). Der J-förmige Führungsdraht wurde auch bei einer prospektiven multizentrischen kontrollierten Studie von Tsuchiya *et al.* mit dem gebogenen Führungsdraht verglichen. Hierbei zeigte sich dass die Erfolgsrate der DHC-Sondierung und die Inzidenzrate der Post-ERCP Pankreatitis keinen signifikanten Unterschied zwischen beider Gruppen hatten (Tsuchiya *et al.*, 2015; Hausmann *et al.*, 2022). Hirose *et al.* verglichen diese beiden Führungsdrähte für die Sondierung des Pankreasganges. Hierbei kam raus, dass die Erfolgsrate der Prozedur signifikant höher mit dem J-förmigen Führungsdraht waren (76% versus 47%). Zudem wurden mit dem J-förmigen Führungsdraht auch weniger Pankreatitiden beobachten (Hirose *et al.*, 2019).

Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, zwei verschiedene moderne ERCP-Führungsdrähte, jeweils mit gebogener vs. gerader Spitze zu vergleichen, hierbei hat Typ 1 eine normal flexible Spitze und Typ 2 eine hyperflexible Spitze. Es sollen die Erfolgsrate der Führungsdrähte, die Untersuchungszeiten, die Unterschiede zwischen bestimmten Krankheitsbildern sowie die Komplikationsrate und die Komplikationsarten analysiert werden. Die Arbeit erfolgte unter klinischen Realbedingungen im Rahmen einer randomisierten, multizentrischen, prospektiven Studie (Lefa *et al.*, 2020; Hausmann *et al.*, 2021, 2022).

2. Material und Methoden

Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, prospektive Vergleichsstudie. In dieser Einfachblindstudie wurden zwei "high-performance" Führungsdrähte für die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) miteinander verglichen und konkreter ein Führungsdraht mit hydrophiler Spitze und normaler Flexibilität (Typ 1, VisiGlide™) mit einem Führungsdraht mit hydrophiler und hyperflexiblen Spitze (Typ 2, VisiGlide2™) mit jeweils gebogener beziehungsweise gerader Spitzenkonfiguration.

Teilnehmende Zentren in dieser Studie waren in Deutschland Stuttgart (Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Chefarzt: Prof. Dr. J. G. Albert), Frankfurt am Main (Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum, Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem), Hanau (Medizinische Klinik II, Klinikum Hanau, Chefarzt: PD Dr. Axel Eickhoff) und Cluj-Napoca in Rumänien (Institutul de Gastroenterologie Cluj-Napoca, Chefarzt: Prof. Marcel Tantau) (Lefa *et al.*, 2020; Hausmann *et al.*, 2021, 2022).

Patientenauswahl

Untersucht und randomisiert wurden insgesamt in allen teilnehmenden Zentren 453 Patienten (Stuttgart: 96, Frankfurt: 175, Hanau: 74, Cluj-Napoca: 77). Die Untersuchungen erfolgten über den Zeitraum von Februar 2016 bis Oktober 2019. Die Datenerfassung erfolgte prospektiv in den jeweiligen Zentren separat. Für verschiedene Gründe die unten erwähnt werden wurden 31 Patienten davon

ausgeschlossen sodass letztendlich insgesamt 422 Patienten für die endgültige Studienanalyse eingeschlossen wurden.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte vor Beginn der ERCP-Untersuchung nach vier Indikationen:

- Stenose der intrahepatischen Gallenwege
- Stenose der extrahepatischen Gallenwege
- Gallensteine
- Intervention am Pankreas

In der Studie wurden Patienten eingeschlossen bei denen zu diesem Zeitpunkt die Indikation zur Durchführung einer ERCP mit Einsatz eines Drahtes bestand. Eine symptomatische abklärungsbedürftige und interventionsbedürftige bilio-pankreatische Erkrankung, die auf eine Stenose oder Obstruktion der Gallenwege oder des Pankreasgangsystems (zum Beispiel maligne, post-operative, inflammatorische Stenose, Obstruktion durch Gallensteine) hinweist wurde klinisch anhand der Symptome und der klinischen Zeichen der Patienten (z.B. Ikterus, Fieber, rechtsseitige Oberbauch oder epigastrische Schmerzen), anhand der Laborergebnisse (z.B. Erhöhung über den Normwertbereich der Leberwerte, alkalischen Phosphatase- AP, Gamma-Glutamyl-Transferase – GGT oder des Bilirubins und vor allem des Gesamt- und des direkten Bilirubins) und letztens anhand bildgebenden Untersuchungsergebnissen (z.B. Abdomen-Sonographie, EUS, MRT, MRCP, CT). Alle Patienten mussten das Jahresalter von mindestens 18 Jahren erfüllen.

Ausschlusskriterien für die Studie waren Voroperationen, die den endoskopischen Zugangsweg zur Papille (z.B. Roux-Y-OP) oder die Gallenwegsanatomie verändert haben (z.B. Whipple-OP). Ferner wurden von der Randomisierung oder der weiteren Analyse Patienten ausgeschlossen bei deren Untersuchung die Benutzung eines Führungsdrahtes doch nicht notwendig war. Weitere Ausschlusskriterien waren eine Schwangerschaft oder fehlende Patientenaufklärung (Hausmann *et al.*, 2022). In Stuttgart erfolgten die

Patientenidentifikation und Aufklärung der Patienten überwiegend von der Autorin.

Datenschutz, Einwilligungserklärung, Ethikvotum

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten und Angaben zur Krankengeschichte des Patienten wurden vom ärztlichen Personal getrennt von den persönlichen Angaben der Patienten handschriftlich und elektronisch aufgezeichnet, und zwar in pseudonymisierter Form, das heißt nur eine Identifikationsnummer, die Initialen und das Geburtsjahr wurden elektronisch dokumentiert, so dass nur den Studienärzten eine Zuordnung der Krankheits- bzw. Gesundheitsdaten zu der individuellen Person möglich war. Soweit jedoch die im Rahmen der Studie ermittelten Daten für die Diagnose der Erkrankung bzw. der weiteren Behandlung wichtig waren, wurden diese auch in die Krankenakte aufgenommen.

Die Ergebnisse der Studie wurden ohne Bezugsmöglichkeit auf den individuellen Patienten veröffentlicht und die Daten wurden ausschließlich zu den an diese Studie gebundenen Zwecken genutzt. Eine Weiterleitung der Daten an Dritte erfolgte und wird nicht erfolgen.

Nach regelmäßiger Sichtung des Endoskopie-Programmes wurden die betroffenen Patienten aus dem krankenhausinternen Dokumentationssystem identifiziert und vor der Durchführung der ERCP Untersuchung vom ärztlichen Personal (in den meisten Fällen vom Untersucher selbst) über die Studie schriftlich aufgeklärt.

In Stuttgart erfolgten die Identifizierung des Patientenkollektivs und Aufklärung der Patienten überwiegend von der Autorin. Jeder Patient dürfte nur einmalig an der Studie teilnehmen, weshalb vor Einschluss jedes Patienten eine vorherige Teilnahme an der Studie kontrolliert wurde.

Über die Datenschutzaspekte wurde jeder Patient ebenfalls in der entsprechenden Aufklärung informiert.

Die Patienteninformationen wurden ausschließlich an Computergeräten und handschriftlichen Listen innerhalb der teilnehmenden Krankenhäuser dokumentiert und ausgewertet. Die Autorin erhielt Zugriff an allen Daten (sowohl Originaldokumente als auch anonyme Daten) und erstellte zur Datenauswertung eine finale Datenbank in Microsoft Excel Office 2019 und Microsoft Access Office 2019 mit nur anonymen Patientendaten. Alle Aufklärungsbogen, Case Report Forms und Patientenlisten werden im jeweiligen Studienzentrum in einem geschützten Büro sicher aufbewahrt und nicht an Dritte außer der Studienärzte weitergegeben.

Die Genehmigungen der Ethik-Kommissionen des Universitätsklinikums in Frankfurt (Geschäfts-Nr.:39/16) und der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Internes Aktenzeichen: B-F-2016-069) liegen vor. Diese Studie wurde zudem am ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) mit der Identifikationsnummer NCT03638700 gemeldet (Hausmann *et al.*, 2022).

Besondere Untersuchungsrisiken

Bei den Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, bestand die klinische Indikation zu einer ERCP. Die Patienten wurden damit den unerwünschten Nebenwirkungen im Rahmen des endoskopischen Eingriffes und der hiermit verbundenen Sedierung ausgesetzt. Dieses Risiko bestand jedoch unabhängig vom Einschluss der Patienten in diese Studie, da ein Eingriff unabhängig vom Studieneinschluss durchgeführt wurde.

Ein erhöhtes Risiko durch die Verwendung der eingesetzten Führungsdrähte ist bisher nicht bekannt geworden, alle Materialien sind CE-zertifiziert.

Medizinproduktegesetz (MPG)

Bei dieser Studie handelt es sich entsprechend § 23b des MPG vom 02.08.1994 (neugefasst durch Bek. v. 7.8.2002 I 3146; zuletzt geändert durch Art. 278 V v. 31.8.2015 I 1474) um eine klinische Prüfung mit Medizinprodukten, die nach den §§ 6 und 10 die CE-Kennzeichnung tragen dürfen und ihrer Zweckbestimmung entsprechend eingesetzt werden. Es wurden keine zusätzlichen invasiven oder andere belastenden Untersuchungen durchgeführt. Damit finden die §§ 20 bis 23a MPG keine Anwendung.

Förderung der Studie

Es handelte sich bei dieser Studie um eine sogenannte „investigator initiated study“. Das heißt auch, dass mit den untersuchten Medizinprodukten seitens der Initiatoren der Studie keine wirtschaftlichen Verwertungsziele verfolgt werden. Die Studienzentren führten die Studie in eigenem Namen durch und tragen die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation, Leitung, Durchführung und Finanzierung der Studie. Die Studienzentren entschieden über den Beginn und die Beendigung der Studie.

Durch die Firma Olympus SE & Co. KG wurde die Studie finanziell unterstützt. Olympus ist unter anderem Hersteller der mit einem CE-Kennzeichen versehenen Führungsdrähte VisiGlide™ und VisiGlide2™, welche unter anderem im Bereich der ERCP verwendet werden. Olympus trägt für die Finanzierung, die Veranlassung, den Beginn sowie für die Organisation und Durchführung der Studie keine Verantwortung. Olympus unterstützte das Studienzentrum in der Durchführung der Studie durch eine finanzielle Zuwendung, die in einem gesonderten Vertrag festgelegt ist.

Hypothese

- A. Durch die Verwendung eines gebogenen Führungsdrahtes lässt sich eine höhere Erfolgsrate der ERCP als mit einem geraden Führungsdraht erreichen
- B. Durch die Verwendung eines Führungsdrahtes mit normal flexibler Spitze (Typ 1) lässt sich eine höhere Erfolgsrate der ERCP als mit einem Führungsdraht mit hyperflexibler Spitze (Typ 2) erreichen

Ziel der Untersuchung

Ziel der durchgeführten Studie war die Evaluation der Erfolgsrate und der Untersuchungszeiten der ERCP-Untersuchungen, bei denen es ein Drahtsystem zum Erreichen des Behandlungszieles bedarf, in Abhängigkeit des eingesetzten Drahtes. Hierzu wurde die erfolgreiche Durchführung einer ERCP Untersuchung mit Erreichen des Therapieziels untersucht. Als Therapieziele ergaben sich folgende Kategorien: Einlage einer plastischen Endoprothese (Plastikstent), Einlage einer metallischen Endoprothese (Metallstent), Erweiterung einer Stenose mit Ballondilatation oder Bougierung, Steinentfernung, Durchführung einer ablativen Therapie (Photodynamische Therapie – PDT, Radiofrequenzablation – RFA, Argonplasmakoagulation – APC) oder sonstige drahtgestützte Interventionen wie z.B. Cholangioskopie oder Intervention am Pankreasgang.

Es wurden die Behandlungszeiten in beiden Gruppen und der Anteil der Patienten, die das therapeutische Ziel der Untersuchung erreichten, in den verschiedenen Gruppen miteinander verglichen und in Bezug auf die Indikation zur Untersuchung und die Erkrankung des Patienten gesetzt.

Definition

Als Erfolg jeder Untersuchung wurde darin definiert, dass das Untersuchungsziel (Therapieziel) erreicht werden konnte, das heißt dass beispielsweise eine plastische oder metallische Endoprothese in das Gallenwegssystem eingelegt werden konnte, eine Obstruktion des Gangsystems beseitigt werden konnte, eine ablativ Therapie oder eine Cholangioskopie wie oben erwähnt bis zum Ende der Untersuchung durchgeführt werden konnte. Diese Begriffsbestimmung ist eine klinische Definition, die sich aus dem Untersuchungsablauf und der Einschätzung des untersuchenden Arztes ergab.

Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie war die erfolgreiche Beendigung der ERCP mit Erreichen des Behandlungszieles. Als sekundäre Endpunkte wurden die Behandlungszeiten bis zum Erreichen des Therapieziels und die mit der Behandlung assoziierten Komplikationen gesetzt.

Ablauf der Untersuchung

Um die Hypothese mit zwei verschiedenen Draht-Typen (Typ 1 - VisiGlide™ und Typ 2 – VisiGlide2™) und jeweils zwei verschiedenen Drahtenden (gebogen und gerade) miteinander zu vergleichen, wurden vier Gruppen gebildet:

- Gruppe A: Führungsdraht Typ 1 mit gebogener Spitze
- Gruppe B: Führungsdraht Typ 2 mit gebogener Spitze
- Gruppe C: Führungsdraht Typ 1 mit gerader Spitze
- Gruppe D: Führungsdraht Typ 2 mit gerader Spitze

Gelang es dem Untersucher mit dem primär zugeordneten Draht einer Gruppe nicht, die Untersuchung erfolgreich durchzuführen wie zum Beispiel die Stenose zu überwinden, dann kam der gleiche Draht-Typ (VisiGlide™ oder VisiGlide2™; Typendefinition siehe unten) mit jeweils anderer Konfiguration der Spitze zum Einsatz, das heißt bei zuerst Verwendung eines Drahtes mit gerader Spitze erfolgte der Wechsel auf den gleichen Drahttyp aber mit gebogener Spitze; bei initial Verwendung eines Drahtes mit gebogener Spitze musste der Wechsel auf einen Führungsdraht mit gerader Spitze erfolgen. Bei weiter frustriertem Sondierungsversuch wurde der Draht der jeweils anderen Gruppe genommen, nun mit frei wählbarer Konfiguration der Spitze des Drahtes (Siehe Abbildung 1) (Hausmann *et al.*, 2022).

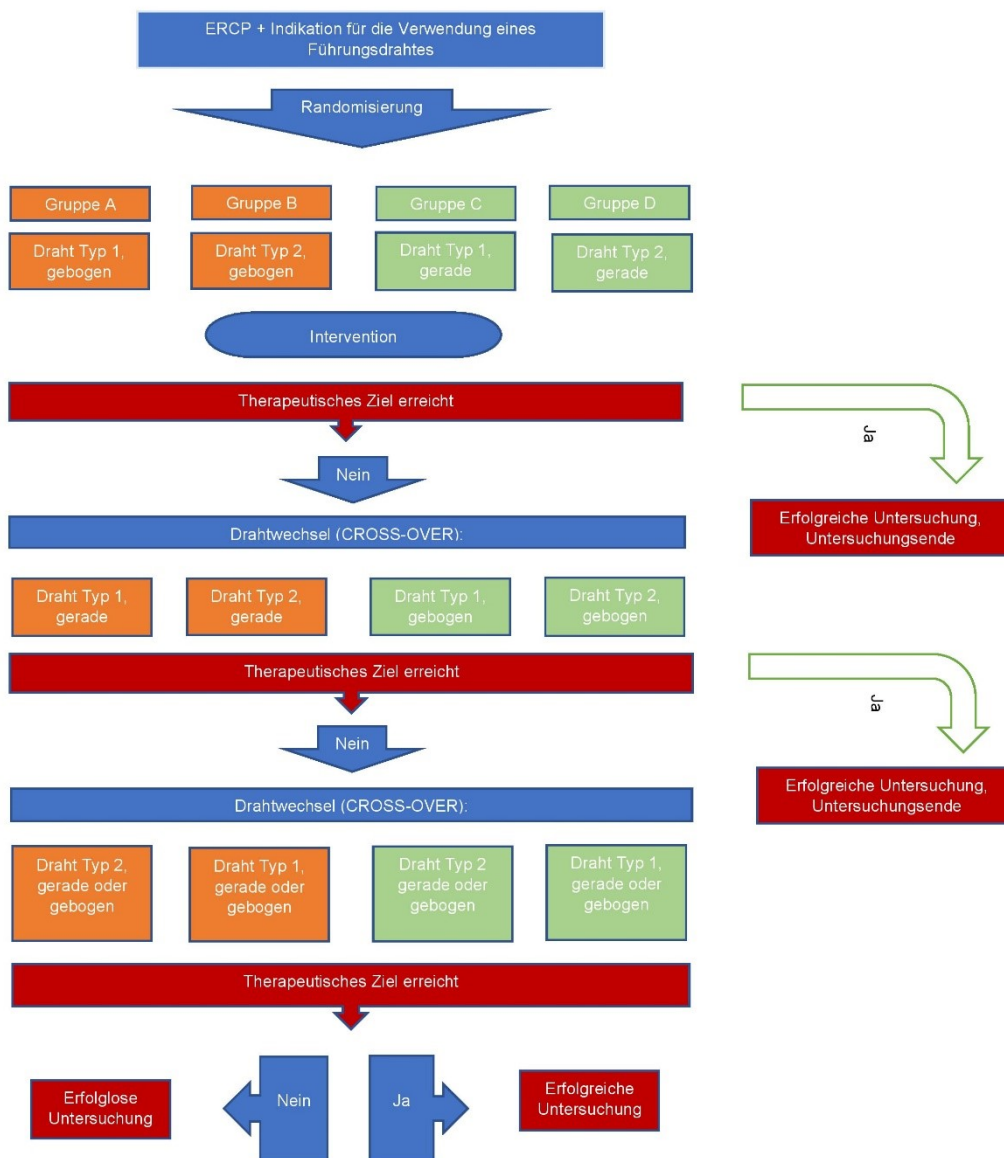


Abbildung 1: Ablauf der Studie

Erste Ebene: Patientensammlung und Randomisierung in einer der 4 Gruppen, Zweite Ebene: Intervention und Abbruch bei Erfolg, Dritte Ebene: Erstes Cross-Over, Vierte Ebene: Zweites Cross-Over, Fünfte Ebene: Beurteilung Therapieerfolg, a=gebogene Spitze, s=gerade Spitze (Abbildung aus dem Studienprotokoll übernommen)

Nach erfolgter Aufklärung und schriftlich dokumentiertem Einverständnis (Patientenaufklärung, „Informed consent“) wurden die Patienten vor Beginn der Untersuchung in die Studie eingeschlossen und mit einem online-basierten Randomisierungsbogen in eine der Gruppen A, B, C, D zugeteilt. Dabei erfolgte eine Stratifizierung nach den Zentren (Stuttgart, Frankfurt, Hanau, Cluj-Napoca) und nach Art der Indikation wie oben beschrieben (4 Indikationen: Stenose der intrahepatischen Gallenwege, Stenose der extrahepatischen Gallenwege, Gallensteine, Intervention am Pankreas).

Die Erstellung der Randomisierungstabelle erfolgte mit R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>), unter Verwendung der Bibliothek „blockrand“ (Greg Snow (2013). blockrand: Randomization for block random clinical trials. R package version 1.3).

Ein Abbruch des Algorithmus war nach Entscheidung des Untersuchers entsprechend der Indikation, der Dringlichkeit der Intervention, der klinischen Situation des Patienten sowie dem Verlauf der Untersuchung jederzeit möglich.

Eingesetzte Führungsdrähte

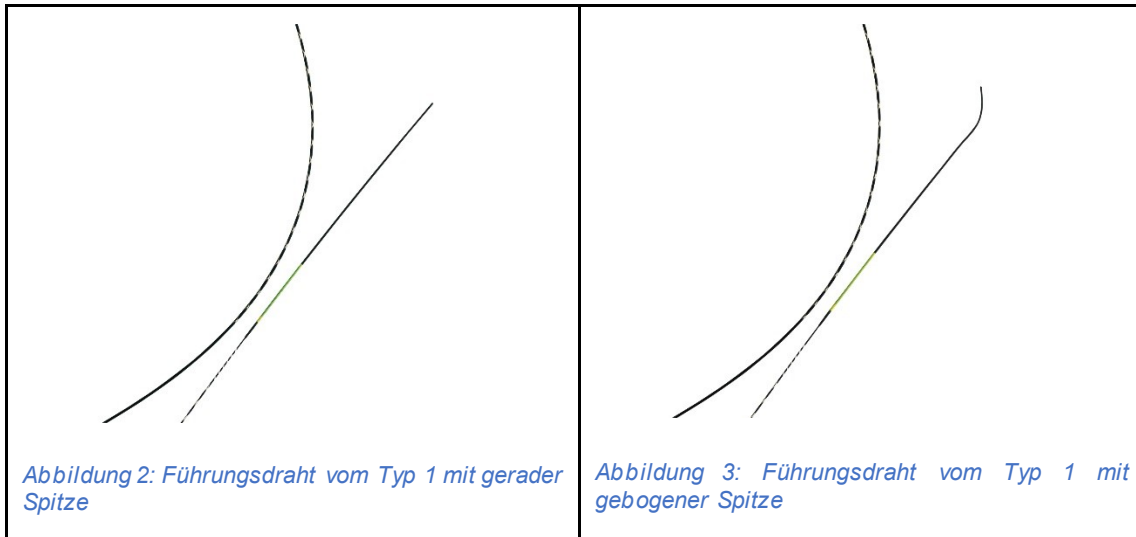
Als Führungsdrähte kamen die im folgenden Absatz aufgeführten Produkte (Typ 1 und Typ 2 Führungsdrähte vom Typ VisiGlide™) zum Einsatz. Beide Drahttypen haben eine 7cm lange hydrophile Spitze und einen Nitinol-Schaft und sind insgesamt 270cm lang (kurze Version) oder 450 cm lang (lange Version). Der Draht Typ 1 (VisiGlide™) hat eine normal flexible Spitze (Abbildung 2 und 3), der Draht Typ 2 (VisiGlide2™) weist eine hyperflexible Spitze auf, die zudem in der gebogenen Ausführung einen kürzeren Radius aufweist als der gebogene Typ 1 Draht. Die sogenannte ‚alpha-loop‘ Bildung wird damit beim Draht Typ 2 erleichtert (Abbildung 4 und 5).

- Typ 1

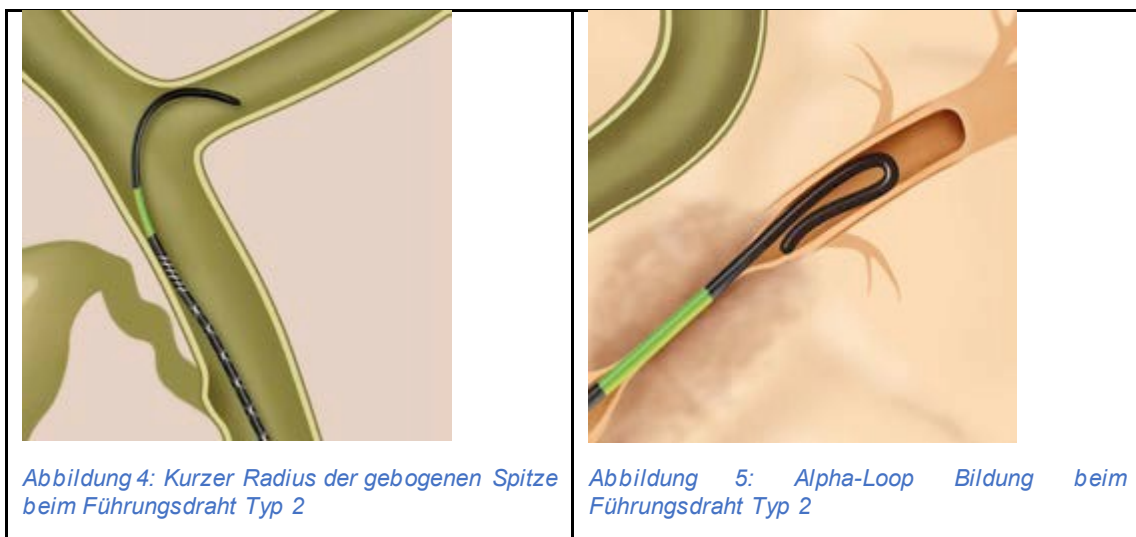
- Typ 1, *gebogene* Spitze: VisiGlide™; 0.025“; Olympus Europa, Hamburg – G-240-2527A; ‚angled‘ = gebogene Spitze
- Typ 1, *gerade* Spitze: VisiGlide™; 0.025“; Olympus Europa, Hamburg – G-240-2527S; ‚straight‘ = gerade Spitze
- Typ 2
 - Typ 2, *gebogene* Spitze: VisiGlide2™; 0.025“; Olympus Europa, Hamburg – G-260-2527A; ‚angled‘ = gebogene Spitze
 - Typ 2, *gerade* Spitze: VisiGlide2™; 0.025“; Olympus Europa, Hamburg – G-260-2527S; ‚straight‘ = gerade Spitze

Damit die Untersuchungszentren sich mit den eingesetzten Drahtsystemen vertraut machen, erfolgte eine Einführung der Drähte in dem jeweiligen Zentrum. Hierzu wurden die Drähte vom Hersteller oder einer beauftragten Person fachgerecht demonstriert und vorgestellt und es wurden mindestens 10 ERCP-Untersuchungen mit den Drähten durchgeführt bzw. so viele Einsätze vor Beginn des Patienteneinschlusses in die Studie, bis die anwendenden Untersucher mit der Anwendung der Drähte vertraut waren. Hatte ein Zentrum bereits ausreichende Erfahrung mit den Drahtsystemen, konnten diese einführenden Untersuchungen entfallen. Alle Untersucher die in dieser Studie die ERCP durchgeführt haben waren erfahrene Untersucher.

In den folgenden Abbildungen werden die verschiedene Drahttypen dargestellt.



(Abbildungen aus dem Studienprotokoll übernommen, mit Genehmigung der OlympusEurope, Hamburg)



(Abbildung aus dem Studienprotokoll übernommen, mit Genehmigung der OlympusEurope, Hamburg)

Zuordnung zu den Gruppen

Zum Ablauf siehe auch Abbildung 1.

- **Gruppe A** (Führungsdraht Typ 1): VisiGlide™ (gebogene Spitze):
 - Primärer Einsatz des Führungsdrahtes VisiGlide™ (gebogene Spitze). Sollte es nach 8 bis max. 12minütiger Untersuchungsdauer nicht gelingen, einen Schritt auf das Therapieziel hin zu erreichen, konnte ein Wechsel (=Cross-over) des Drahtsystems vorgenommen werden: primärer Wechsel auf VisiGlide™ (gerade Spitze). Nach weiterer 8 bis max. 12minütiger Untersuchungsdauer ohne relevanten Schritt auf das Therapieziel hin, erfolgte der Wechsel auf ein VisiGlide2™ (Spitze nach Maßgabe des Untersuchers)

- **Gruppe B** (Führungsdraht Typ 2): VisiGlide2™ (gebogene Spitze):
 - Primärer Einsatz des Führungsdrahtes VisiGlide2™ (gebogene Spitze). Sollte es nach 8 bis max. 12minütiger Untersuchungsdauer nicht gelingen, einen Schritt auf das Therapieziel hin zu erreichen, konnte ein Wechsel des Drahtsystems vorgenommen werden: primärer Wechsel auf VisiGlide2™ (gerade Spitze). Nach weiterer 8 bis max. 12minütiger Untersuchungsdauer ohne relevanten Schritt auf das Therapieziel hin, erfolgte der Wechsel auf ein VisiGlide™ (Spitze nach Maßgabe des Untersuchers)

- **Gruppe C** (Führungsdraht Typ 1): VisiGlide™ (gerade Spitze)
 - Primärer Einsatz des Führungsdrahtes VisiGlide™ (gerade Spitze). Sollte es nach 8 bis max. 12minütiger Untersuchungsdauer nicht gelingen, einen Schritt auf das Therapieziel hin zu erreichen, konnte ein Wechsel des Drahtsystems vorgenommen werden: primärer Wechsel auf VisiGlide™ (gebogene Spitze). Nach weiterer 8 bis max. 12minütiger Untersuchungsdauer ohne relevanten

Schritt auf das Therapieziel hin, erfolgte der Wechsel auf ein VisiGlide2™ (Spitze nach Maßgabe des Untersuchers)

- **Gruppe D** (Führungsdraht Typ 2): VisiGlide2™ (gerade Spitze)
 - Primärer Einsatz des Führungsdrahtes VisiGlide2™ (gerade Spitze). Sollte es nach 8 bis max. 12minütiger Untersuchungsdauer nicht gelingen, einen Schritt auf das Therapieziel hin zu erreichen, konnte ein Wechsel des Drahtsystems vorgenommen werden: primärer Wechsel auf VisiGlide2™ (gebogene Spitze). Nach weiterer 8 bis max. 12minütiger Untersuchungsdauer ohne relevanten Schritt auf das Therapieziel hin, erfolgte der Wechsel auf ein VisiGlide™ (Spitze nach Maßgabe des Untersuchers)

Ein Untersucherwechsel war nicht zwingend vorgesehen, wurde aber entsprechend der lokalen Vorschriften bzw. üblichen Vorgehensweise im jeweiligen Zentrum erlaubt (bspw. bei weniger erfahrenem Untersucher in einer Ausbildungseinrichtung in der Regel nach 10-12minütigen frustriertem Sondierungsversuch ein Untersucherwechsel) (Hausmann *et al.*, 2022).

Die Autorin hat in Stuttgart in einer Anzahl von Untersuchungen als zweite Ärztin mit assistiert, war verantwortlich für die Sedierung der Patienten und den notfallmäßigen Einsatz bei Atem/Kreislaufinstabilität. Zudem erfolgte durch die Autorin während und nach der Untersuchung die Dokumentation des Überwachungsprotokolls (Vitalwerte, Untersuchungszeiten, Medikamentendosierung), der Case Report Form und die Sichtung der Patientenakte beziehungsweise des Entlassbriefes zur Erfassung von möglichen Komplikationen. Im Untersuchungsraum in Stuttgart gab es zusätzlich zum Datenabgleich in schriftlicher Form ein Buch welches entweder von der Autorin oder vom jeweiligen Untersucher ausgefüllt wurde (und dann anschließend von der Autorin kontrolliert wurde) und neben Identifikationsnummer, Geburtsdatum

und Untersuchungsdatum auch die Randomisierungsgruppe oder eine Notiz über ein mögliches Drop out umfasste.

Literatursuche

Die Suche der bisherigen relevanten publizierten Studien mit Thema ERCP und Führungsdrähte erfolgte überwiegend durch Pubmed (medline). Verwendet wurden folgende Stichwörter: „ERCP“ (24884 Treffer, Stand 29.10.22), „ERCP visiglide guidewire“ (4 Treffer, Stand 29.10.22), „ERCP wire“ (395 Treffer, Stand 29.10.22), „Olympus guidewire“ (30 Treffer, Stand 29.10.22), „guidewires in ERCP“ (483 Treffer, Stand 29.10.22), „ERCP and complications“ (11711 Treffer, Stand 29.10.22), „ERCP and guidewires“ (483 Treffer, Stand 29.10.22). Berücksichtigt wurden Studien in deutscher oder englischer Sprache. Bevorzugt wurden Studien der letzten zehn Jahren. Artikel die nicht elektronisch verfügbar waren wurden ausgeschlossen.

Statistik – Fallzahlberechnung

Die pseudonyme Patientendaten wurden mittels Microsoft Excel 2019 und Microsoft Access 2019 (Microsoft, Redmond, Washington DC, USA) durch die Autorin erfasst. Die Auswertung erfolgte durch den verantwortlichen Biostatistikerinnen mit Hilfe des R (R Foundation of Statistical Computing, Vienna, Austria, Version 4.0.2, R 2020). Durch die Autorin erfolgte die Ergänzung der statistischen Auswertung mit Hilfe des IBM® SPSS Statistics.

Die Studiendaten wurden sowohl mit Intention-To-Treat (ITT) Analyse als auch mit Per-Protocol (PP) Analyse durchgeführt.

Für die Analysen zwischen den Typ 1 (Gruppe A + Gruppe C) Vs. Typ 2 (Gruppe B + Gruppe D) Führungsdrähten und zwischen den gebogenen (Gruppe A+ Gruppe B) Vs. geraden (Gruppe C + Gruppe D) Spitzen wurde der Mantel-Haenszel Test angewendet.

Die Erfolgsrate in den Subgruppen (Stenose der intrahepatischen Gallenwege, Stenose der extrahepatischen Gallenwege, Gallensteine, Intervention am Pankreas) wurden mittels Chi-square Test oder mit Fisher's Exact Test analysiert.

Die Untersuchungszeit bis zur Passage der Stenose mit dem Führungsdraht und die gesamte Untersuchungszeit jeder Gruppe wurden mittels Kruskal-Wallis H-test verglichen.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig und mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ vorgenommen.

Statistisches Hauptprüfziel war zu überprüfen, ob sich die Erfolgsraten in Gruppe A + B (gebogene Spitze) und Gruppe C + D (gerade Spitze) signifikant unterscheiden. Dazu wurde eine Kontingenztafel mit den Kategorien: „Ein Draht führt zum therapeutischen Erfolg, ohne dass weitere Drähte einbezogen werden müssen“, sowie „Ein Draht führt nicht zum therapeutischen Erfolg, es müssen weitere Drähte einbezogen werden bzw. das therapeutische Ziel wird nicht erreicht“ für jede der beiden Behandlungsgruppen aufgestellt. Hierbei wurde zum Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ ein zweiseitiger Test auf Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen mit einem χ^2 -Test durchgeführt.

Entsprechend der bisherigen klinischen Erfahrung mit den Führungsdrähten waren folgende Voraussetzungen für eine Fallzahlschätzung gegeben:

Gruppe A und B, VisiGlide und VisiGlide2 (gebogen) / Typ 1-Draht:

- In ca. 92% der Fälle wird das therapeutische Ziel zu erreichen sein, ohne weitere Drähte einzusetzen

- In 4% werden weitere Drähte zum Erreichen des therapeutischen Ziels nötig sein
- In 4% der Fälle wird das therapeutische Ziel nicht zu erreichen sein

Gruppe C und D, VisiGlide und VisiGlide2 (gerade) / Typ 2-Draht:

- In ca. 85% der Fälle wird das therapeutische Ziel zu erreichen sein, ohne weitere Drähte einzusetzen
- In 11% werden weitere Drähte zum Erreichen des therapeutischen Ziels nötig sein
- In 4% der Fälle wird das therapeutische Ziel nicht zu erreichen sein

Wären 648 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die 1:1 in die jeweiligen beiden Haupt-Behandlungsgruppen randomisiert, könnte der vermutete Unterschied mit dem χ^2 -Test bei einem Signifikanzniveau von 0.05 zwischen den Gruppen A+B vs. C+D mit einer Power von 80% gezeigt werden. Um eine Ausfallquote von 5% zu kompensieren, wurde vor Beginn der Studie der Einschluss von 680 Patienten angestrebt.

Die Fallzahlberechnung erfolgte mit PASS 2008 (Power Analysis & Sample Size).

Nach der geplanten Zwischenanalyse mit der Intention-To-Treat (ITT) Methode bei der 399 Patienten erfasst wurden zeigte sich dass die Fortführung der Studie und der Einschluss mehrerer Patienten zu signifikanter Unterscheidung der Ergebnisse zwischen den Untersuchungsarmen der ITT Population mit einer Wahrscheinlichkeit von 1.8% führen könnte. Dies hatte als Ergebnis, dass die Studie aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen wurde. Die Ethik-Kommission wurde dementsprechend über die frühzeitige Beendigung der Studie informiert (Hausmann *et al.*, 2022).

3. Ergebnisse

Im Zeitraum von Februar 2016 bis Oktober 2019 wurden in den vier Studienzentren insgesamt 453 Patienten randomisiert. Einunddreißig Patienten wurden von der Analyse nach der Randomisierung ausgeschlossen sodass letztendlich 422 Patienten analysiert wurden. Gründe zum Ausschluss dieser Patienten waren folgende: Bei 20 Patienten zeigte sich während der Untersuchung keine Stenose oder keine Steine, bei 5 Patienten erfolgte entweder sofort keine ERCP oder es wurde nach einer Endosonographie (EUS) entschlossen, dass eine ERCP nicht mehr notwendig ist. Bei 4 Patienten war die Untersuchung nicht erfolgreich und ein Patient wurde aus unklaren Gründen ausgeschlossen. Letztens gab es auch einen Patienten der aufgrund einer aufgetretenen Komplikation während der ERCP letztendlich ausgeschlossen wurde. Es handelte sich um eine milde selbstlimitierende Blutung ohne Sondierungserfolg sodass der untersuchende Arzt sich für den Ausschluss des Patienten von der Studie entschied. Die genaue Verteilung nach Grund und allgemeine Kategorie für die Drop Outs ist der Tabelle 1 zu entnehmen. In der Gruppe A wurden 106 (25.1%) Patienten eingeteilt, in der Gruppe B 102 (24.2%) Patienten, in der Gruppe C 100 (23.7%) Patienten und in der Gruppe D 114 (27%) Patienten. Die entsprechende Verteilung der randomisierten Patienten und die zusätzliche Gruppierung je nach Indikationsstellung ist im Diagramm der Abbildung 6 dargestellt.

Frankfurt schließt zur finalen Analyse 175 (41.47%) Patienten ein, Stuttgart 96 (22.75%) Patienten, Hanau 74 (17.54%) und Cluj-Napoca 77 (18.25%) Patienten.

Eine Zusammenfassung der statistischen Details der Patientencharakteristika sind der Übersicht in Tabelle 2 zu entnehmen. Bezüglich des Geschlechtes, in dieser Studie waren die Mehrzahl der Patienten Männer mit einer Zahl von 242 (57.4%) gegenüber den Frauen die in Zahl 180 (42.6%) waren. Das mittlere Lebensalter der betrachteten Studiengruppe betrug ca. 64 (64.22 ± 14.82).

Indikationen für die Durchführung der ERCP waren in 176(41.7%) der Fälle eine extrahepatische Gallenwegsstenose, in 109 (25.8%) der Fälle eine

intrahepatische Gallenwegsstenose, in 121 (28.7%) der Fälle ein Steinleiden bei Choledocholithiasis und letztens in kleinerer Prozentzahl 16 (3.8%) Fälle mit einer Striktur am Pankreasgang.

Bei vielen der untersuchten Patienten wurden, vor dem Einschluss in die Studie, schon in der Vergangenheit eine ERCP durchgeführt. Dies führte dazu, dass bei manchen schon eine Papillotomie durchgeführt wurde. Wir unterschieden somit zwei Gruppen: Patienten mit nativer Papille (n=222, 52.6%) und Patienten mit Z.n. Papillotomie (n=200, 47.4%) (siehe auch Tabelle 2) (Hausmann *et al.*, 2022). In der Tabelle 3 werden die Laborwerte der teilnehmenden Patienten nach statistischer Berechnung aufgelistet.

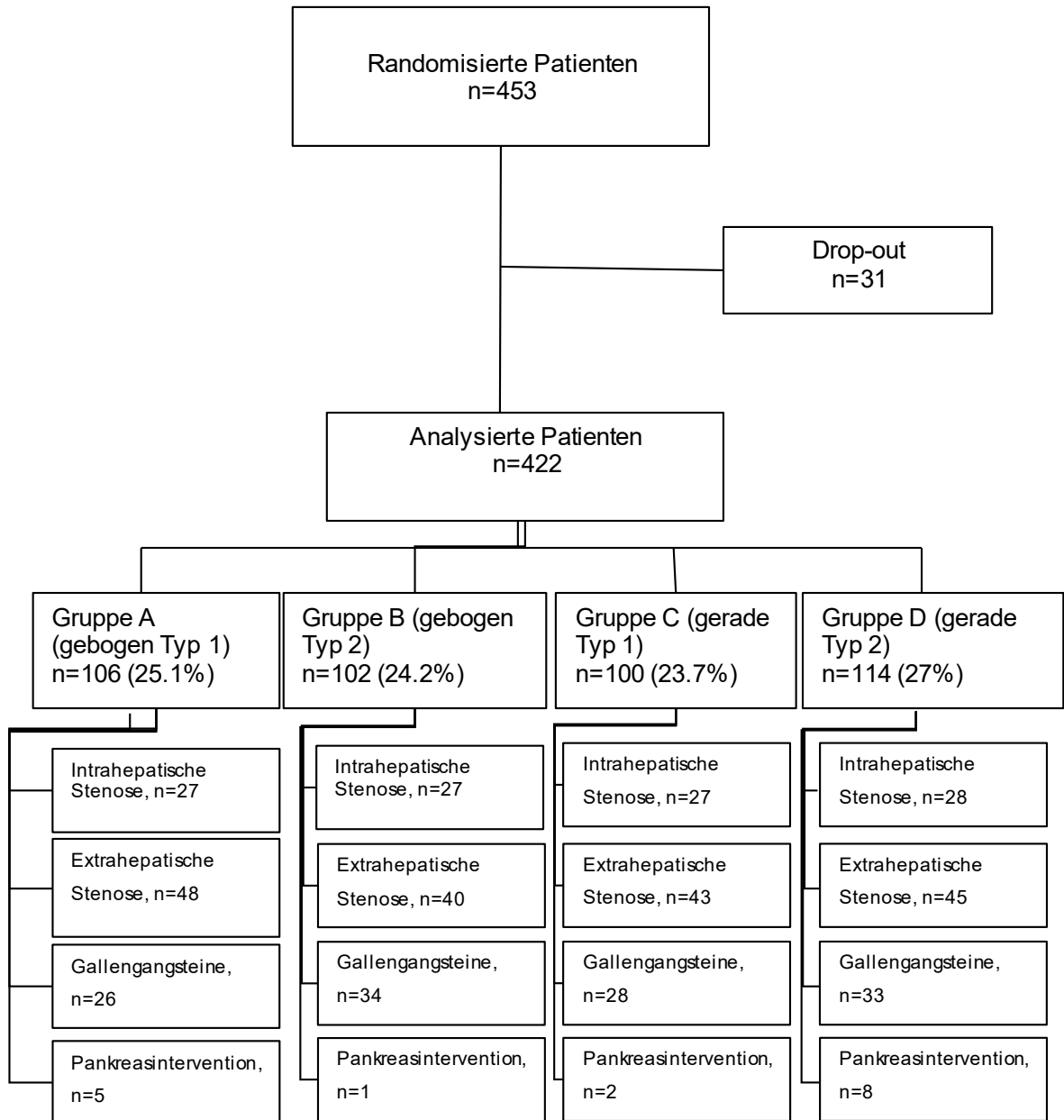


Abbildung 6: Anzahl und Verteilung der Patienten

Zahl (n) der randomisierten, ausgeschlossenen und analysierten Patienten und Verteilung nach Spalten in den 4 Gruppen (Gruppe A: Führungsdraht mit gebogener Spitze und normaler Flexibilität-Typ 1, B: Führungsdraht mit gebogener Spitze und hyperflexiblen Spitze-Typ 2, C: Führungsdraht mit gerader Spitze Typ 1, D: Führungsdraht mit gerader Spitze Typ 2) und jeweils in einer der 4 Untersuchungsindikationen: intrahepatische Stenosen, extrahepatische Stenosen, Gallengangsteine, Pankreasinterventionen. (Hausmann *et al.*, 2022)

Tabelle 1: Drop Outs-Ausgeschlossene Patienten: Grund und Kategorie

	Gründe für Drop-out, Anamnese aus den Akten	Kategorie
1	Tumoröser Prozess der Papille, makroskopisch V.a. Karzinom, keine ERCP erfolgt, chirurgische Vorstellung	Keine ERCP erfolgt
2	Papillensklerose, Z.n. Papillotomie, keine verbleibende Stenose	Keine Stenose
3	Keine Choledocholithiasis in der EUS, keine ERCP erfolgt	Keine ERCP erfolgt
4	Maligne hiläre Gallengangsstenose, komplexe Untersuchung, mit dem Duodenoskop nicht passierbar	Erfolgreiche Untersuchung
5	Normales Gallenwegssystem	Keine Stenose, keine Steine
6	Keine Choledocholithiasis	Keine Steine
7	Milde Selbstlimitierende Blutung, kein Sondierungserfolg	Komplikation
8	In der EUS keine Choledocholithiasis daher keine ERCP erfolgt	Keine ERCP erfolgt
9	PSC mit bekannter DHC-Stenose, aktuell jedoch keine Stenose nachweisbar	Keine Stenose
10	Keine Choledocholithiasis/Abflusshindernis bei chronisch erweitertem DHC	Keine Steine
11	Keine Choledocholithiasis, keine Stenose, schlanker DHC	Keine Stenose, keine Steine
12	Suspekte Pankreaskopf-Raumforderung, keine Choledocholithiasis in der EUS, keine ERCP erfolgt	Keine ERCP erfolgt
13	V.a. stattgehabte Steinpassage mit biliärer Pankreatitis, keine Choledocholithiasis, keine ERCP erfolgt	Keine ERCP erfolgt
14	Patient nicht nüchtern	Keine ERCP erfolgt
15	Keine Cholestase	Keine Steine
16	V.a. Pankreaskopfkarzinom, keine Passage ins Pars duodeni möglich, PTCD erfolgt	Erfolgreiche Untersuchung
17	Papille konnte aufgrund der Duodenuminfiltration nicht gefunden werden. Metastasiertes Sigmakarzinom,	Erfolgreiche Untersuchung

	filiforme distale DHC-Stenose durch Lymphknoten-Konglomerat in der Leberpforte	
18	Bei Z.n. LTX(HCC) 2015 bekannte Anastomosestenose und ITBL, aktuell gutes Ergebnis nach Stenting sodass ein Auslassversuch erfolgte	Keine Stenose
19	Bekannte PSC mit intra-, extrahepatischem Befall. Das linke Gangsystem kam nicht zur Darstellung, das rechte zentral irregulär aber ohne dominante Struktur, daher keine Ballondilatation	Keine Stenose
20	Filiforme Gallengangsstenose am ehesten maligne, dominante Stenose des Ductus hepaticus sinister, multiple Segmentstenosen, EPT, Einlage eines Doppelpigtail-Stents intrahepatisch links	Unklarer Grund
21	Critical Illness sekundäre sklerosierende Cholangitis, Erweiterung des DHC, EPT, Gallengangslavage, kein Nachweis einer PSC oder SSC-Typischer Veränderungen oder von Casts	Keine Stenose
22	Z.n. EPT und CHE, aktuell unauffälliges Gallengangssystem, keine Konkremente, keine Stenosen	Keine Stenose, keine Steine
23	HCC, Z.n. DHC-Stenose nach MWA, aktuell keine Stenose	Keine Stenose
24	Rezidivierende Choledocholithiasis, aktuell aber keine Konkremente	Keine Steine
25	Aktuell unauffälliges Gallengangssystem bei Z.n. biliärer Pankreatitis, Stententfernung	Keine Steine
26	Intrahepatisch metastasiertes Kolonkarzinom, Z.n. spontanem Stentabgang, aktuell keine relevante Stenosierung der Gallenwege nach Chemotherapie, Stentauslassversuch	Keine Stenose
27	Eitrige Cholangitis bei Stentverschluss, keine DHC-Stenose/Papillenprozess	Keine Stenose
28	Keine Choledocholithiasis	Keine Steine
29	Keine Choledocholithiasis	Keine Steine

30	Keine DHC Intubation möglich	Erfolgreiche Untersuchung
31	Chronische Pankreatitis, Pankreaszysten und Fistel, Einlage eines Plastikstents in den Pankreasgang	Keine Stenose, keine Steine

Tabelle 2: Detaillierte Studieninformation

		n oder Mittelwert ±sd	%
Gesamtzahl der Patienten		453	-
	Drop-out	31	-
	Analysiert	422	-
Geschlecht	Männer	242	57.4
	Frauen	180	42.6
Alter	Jahre	64.22±14.82	-
Papille	Nativ	222	52.6
	Z.n. vorheriger Papillotomie	200	47.4
Indikation für die ERCP	Intrahepatische Stenose	109	25.8
	Extrahepatische Stenose	176	41.7
	Gallengangsteine	121	28.7
	Pankreasinterventionen	16	3.8
Studienzentrum	Frankfurt	174	41.5
	Stuttgart	96	22.8
	Cluj-Napoca	77	18.3
	Hanau	74	17.5

(Hausmann *et al.*, 2022)

Tabelle 3: Zusammenfassung der Laborwerte

	Bilirubin (mg/dl)	gGT (U/l)	AP (U/l)	CRP (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Leukozyten (GIGA/l)
Mittelwert	6.39	603.80	617.03	4.22	0.95	7.81
Medianer Wert	2.95	469	318	2.1	0.8	7.2
Modus	0.4	693	110	0.1	0.8	6.5
Niedrigster Wert	0.2	8	12	0.06	0.27	0.4
Höchster Wert	38	4726	7897	30.47	6.9	32.5

Erfolgsrate

In 353 (83.6%, 95%-CI: 79.8%-86.9%) der Untersuchungen kam es zu erfolgreicher Untersuchung nach der Verwendung eines primären Führungsdrahtes ohne, dass weitere Drähte einbezogen werden mussten (Hausmann *et al.*, 2022).

Vergleich gebogener vs. gerader Führungsdraht

Nach Vergleich der Erfolgsrate der gebogenen (Gruppen A+B) mit den geraden (Gruppen C+D) Führungsdrähten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den gebogenen Führungsdrähten und zwar 87.5% (n=182 von 208, 95%-CI: 82.3%-91.3%) vs. 79.9% (n=171 von 214, 95%-CI: 74.0%-84.7%) ($p=0.049$, PP Analyse; ITT Analyse: 83.0% (95%-CI: 77.6%-87.4%) vs. 77.0% (95%-CI: 71.4%-82.2%), $p=0.155$). Dies wurde in allen Indikationen festgestellt und ist darauf zurückzuführen dass die Verwendung eines gebogenen Führungsdrahtes in der Überwindung von intrahepatischen Stenosen mit höheren Erfolgsraten, im Vergleich zur Verwendung eines geraden Führungsdraht, verbunden ist (90.7% vs. 69.1% der Fälle Erfolg bei gebogener vs. gerader Spitze; $p=0.008$, siehe Abbildung 7). Hinsichtlich der extrahepatischen Stenosen, der Gallengangstenosen und der Interventionen am Pankreas war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen gebogenen und geraden Führungsdraht zu sehen ($p>0.2$). Die statistisch signifikante oben genannte Erfolgsrate sind in Abbildung 7 dargestellt.

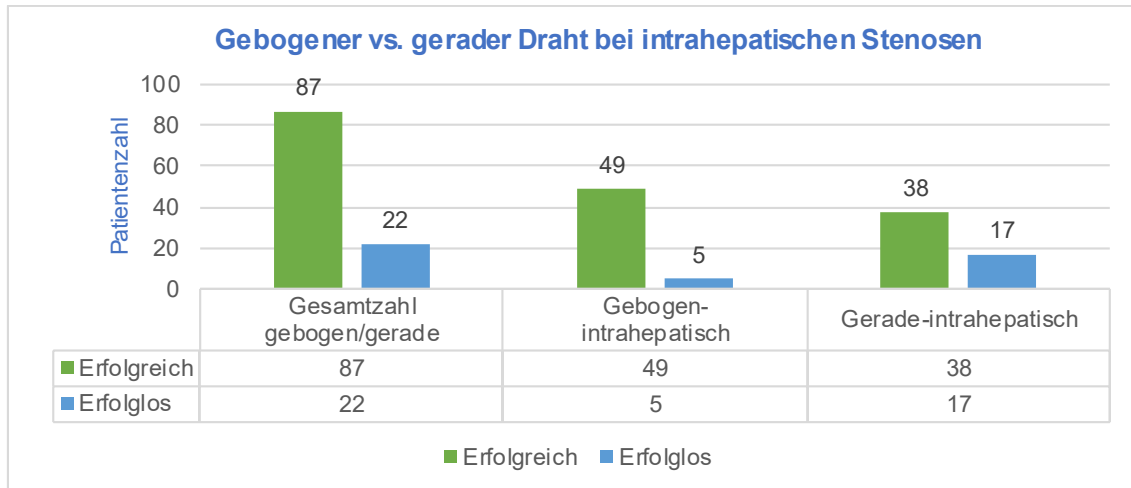


Abbildung 7: Vergleich gebogener vs. gerader Führungsdraht bei intrahepatischen Stenosen

Höhere Erfolgsrate des gebogenen vs. geraden Führungsdrahtes bei intrahepatischen Stenosen (90.7% gebogen vs 69.1% gerade, $p=0.008$), sowie Darstellung der Gesamtzahl der erfolgreichen/erfolglosen Untersuchungen bei intrahepatischen Stenosen in der ersten Spalte

Wurde das therapeutische Ziel mit der Verwendung eines primären Führungsdrahtes nicht sofort erreicht so wurde anhand des Flussdiagramms auf einen anderen Führungsdraht gewechselt (Cross-Over), beziehungsweise initial auf einen gleichen Drahttyp mit verschiedener Konfiguration und im Falle eines erneuten Cross-Over auf einen verschiedenen Drahttyp wie im Flussdiagramm der Abbildung 1 dargestellt. Nach erfolgloser Untersuchung mit einem gebogenen Führungsdraht erbrachte der erste Cross-Over auf einen Führungsdraht mit gerader Konfiguration einen Erfolg in sieben Fällen (3.4%, 95%-CI: 1.6%-6.8%). Im Vergleich, die initiale Untersuchung mit einem geraden Führungsdraht und der Wechsel auf einen Führungsdraht mit gebogener Konfiguration resultierte in Erfolg in zusätzlich 12.6% der Fälle ($n=27$, 95%- CI: 8.8%-17.7%). Ein Wechsel nur des Drahttyps ohne Wechsel der Konfiguration wurde bei dem gebogenen Führungsdraht in zwei Fällen (1%, 95%- CI: 0.1%-3.4%) und bei dem geraden Führungsdraht bei einem Fall (0.5%, 95%- CI: 0.01%-2.6%) durchgeführt. In der Gruppe der gebogenen Führungsdrähte ergab sich nach erfolgtem Cross-Over bei 17 Patienten (8.2 %, 95%- CI: 4.8%-12.8%?)

kein Untersuchungserfolg. In der Gruppe der geraden Führungsdrähte betraf dies 15 Patienten (7 %, 95%- CI: 3.9%-11.3%).

Die Verteilung der Erfolgsrate der gebogenen vs. geraden Führungsdrähten nach dem ersten Untersuchungsversuch, nach Cross-Over auf einen Führungsdraht mit verschiedener Spitzenkonfiguration oder Typwechsel sowie die Zahl der erfolglosen Untersuchungen sind Abbildung 8 zu entnehmen (Hausmann *et al.*, 2022).

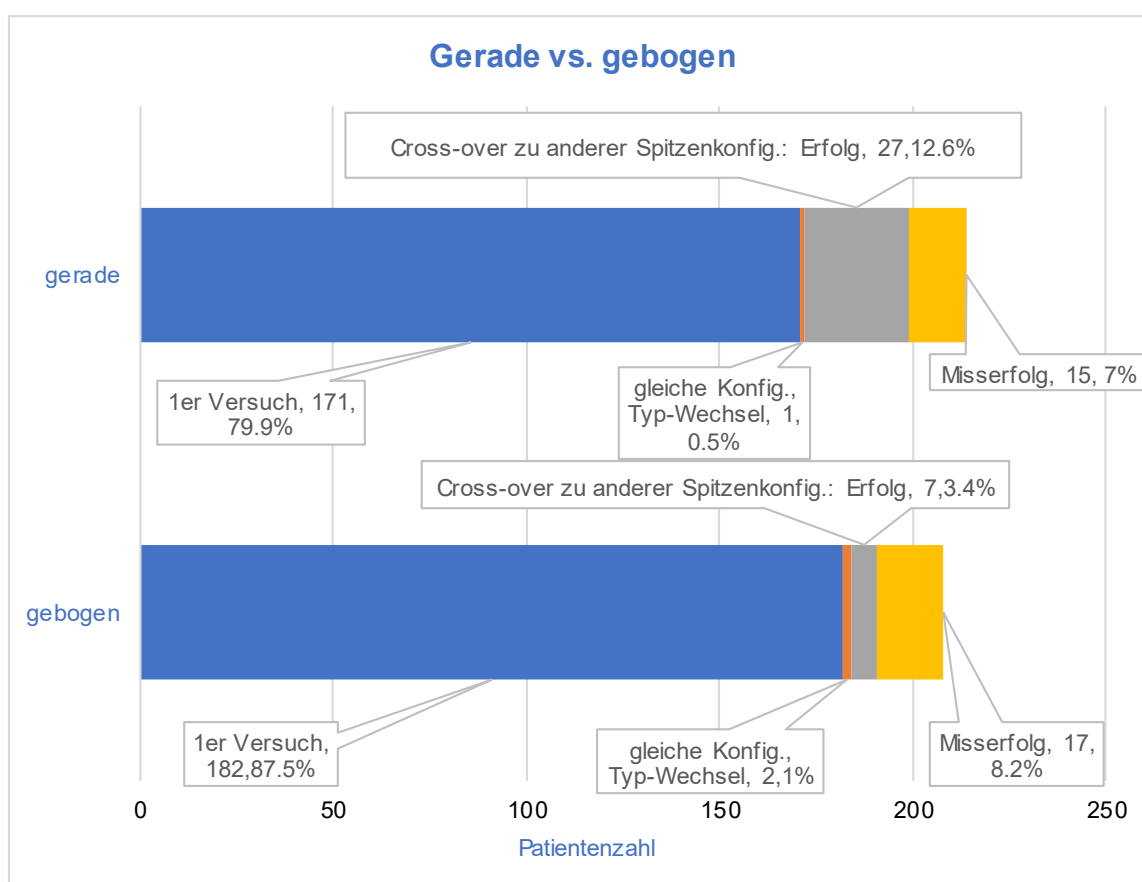


Abbildung 8: Erfolgsrate nach Spitzenkonfiguration-Allgemeine Übersicht

Die Verteilung der Erfolgsrate (Patientenzahl und Prozentanteil) der gebogenen vs. geraden Führungsdrähten in allen Indikationen nach dem ersten Untersuchungsversuch (blau, $p=0.049$), nach Cross-Over auf einen Führungsdraht mit verschiedener Spitzenkonfiguration (grau) oder Typwechsel (orange) sowie die Zahl der erfolglosen Untersuchungen (gelb). (Hausmann *et al.*, 2022)

Vergleich Typ 1 vs. Typ 2 Führungsdraht

Nach Vergleich der verschiedenen Typen von Führungsdrähten Typ 1 (Gruppen A+C) und Typ 2 (Gruppen B+D) zeigte sich in allen der vier Indikationen eine Erfolgsrate von 84% (n=173, 95%-CI: 78.3%-88.3%) und 83,3% (n=180, 95%-CI: 77.8%-87.7%). Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0.2$ PP-Analyse; $p > 0.2$ ITT-Analyse).

Nach dem ersten Cross-Over in dieser Vergleichsgruppe mit Wechsel der Konfiguration wurden in der Gruppe mit dem Typ 1 Führungsdraht 17 von 206 (8.3%, 95%-CI: 5.2%-12.8%) und in der Gruppe mit dem Typ 2 Führungsdraht 14 von 216 (6.5%, 95%-CI: 3.9%-10.6%) erfolgreiche Untersuchungen dokumentiert. Der Wechsel jedoch von einem Typ 1 zu Typ 2 beziehungsweise von Typ 2 zu Typ 1 führte zum Erreichen des Therapieziels in nur wenigen Fällen und zwar in 4 (1.9%, 95%-CI: 0.7%-4.8%) und 1 (0,5%, 95%- CI: 0.1%-2.6%). Bei 12 (5.8%, 95%- CI: 3%-9.9%) Fällen in der Gruppe Typ 1 und bei 21 (9.7%, 95%- CI: 6.1%-14.4%) Fällen der Gruppe Typ 2 kam es trotz Cross-Over zu nicht Erreichen des Therapiezieles. Die entsprechenden Zahlen sind in Abbildung 9 zu entnehmen.

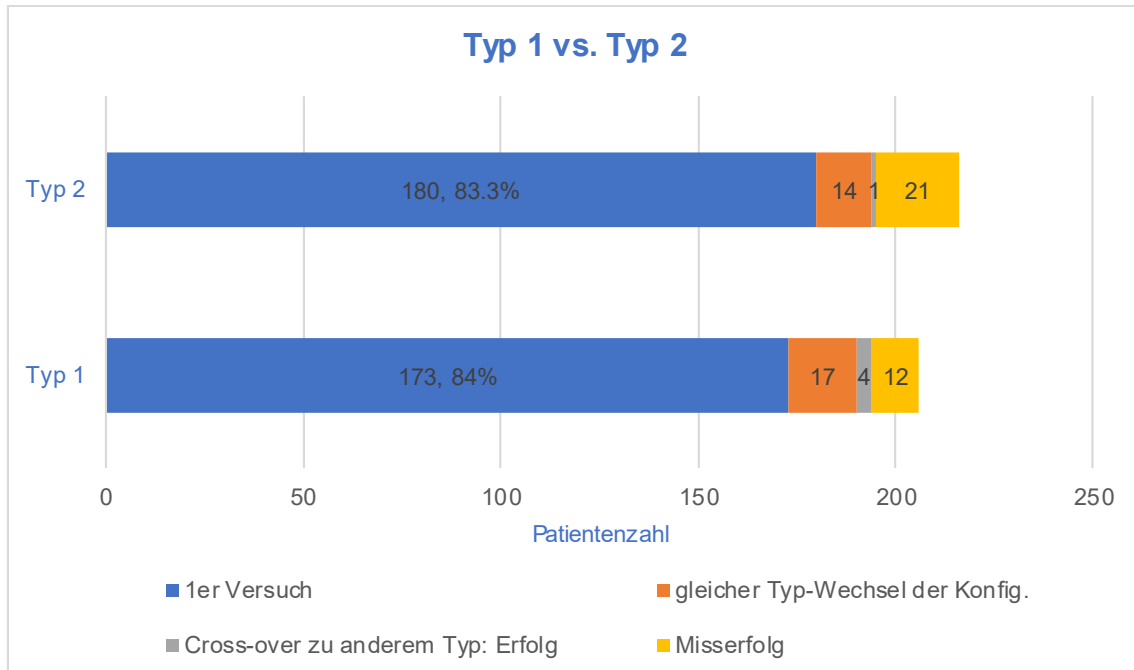


Abbildung 9: Erfolgsrate nach Drahttyp-Allgemeine Übersicht

Die Verteilung der Erfolgsrate (Patientenzahl und Prozentanteil im blauen Bereich) der Typ 1 vs. Typ 2 Führungsdrähten in allen Indikationen nach dem ersten Untersuchungsversuch (blau, $p > 0.2$), nach Cross-Over auf einen Führungsdraht vom gleichen Typ aber mit verschiedener Spitzenkonfiguration (orange) oder Typwechsel (grau) sowie die Zahl der erfolglosen Untersuchungen (gelb). (Hausmann *et al.*, 2022)

Aufgefallen ist außerdem ein Vorteil bei der Verwendung eines Typ 2 Führungsdrahtes ($n=46$, 83.6%, 95%- CI: 71.2%-92.2% vs. Typ 1 $n=41$, 75.9%, 95%- CI: 62.3%-86.5%) in der Überwindung von intrahepatischen Stenosen. Dieser Trend ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0.2$) (Hausmann *et al.*, 2022).

Drahttyp bei nativer Papille/Z.n. Papillotomie

Weitere Analysen mit Unterscheidung zwischen Patienten mit nativer Papille und Patienten mit Z.n. Papillotomie wurden durchgeführt (siehe Tabelle 2 für die genaue Fallzahlen). Analysiert wurden alle verschiedenen Führungsdrähte. Unabhängig von dem Zustand der Papille führten die Führungsdrähte mit dem gebogenen Draht vom Typ 1 zu verbesserten Erfolgsraten. Bei nativer Papille

war der gebogene Typ 1 (n=48, 88.9%, 95%-CI: 77.8%-94.8%) dem geraden Typ 1 (n=43, 78.2%, 95%-CI: 65.6%-87.0%), dem gebogenen Typ 2 (n=43, 81.1%, 95%-CI: 68.6%-89.4%) und dem geraden Typ 2 (n=51, 85%, 95%-CI: 73.9%-91.9%) zu überlegen.

Ähnlich auch nach vorheriger Papillotomie war der gebogene Typ 1 (n=47, 90.4%, 95%-CI: 78.9%-96.8%) dem geraden Typ 1 (n=35, 77.8%, 95%-CI: 62.9%-88.8%), dem gebogenen Typ 2 (n=44, 89.8%, 95%-CI: 77.7%-96.6%) und dem geraden Typ 2 (n=42, 77.8%, 95%-CI: 64.4%-87.9%) zu überlegen. Letztendlich waren diese Ergebnisse aber mit einem $p=0.5$ statistisch nicht signifikant (Hausmann *et al.*, 2022).

Untersuchungszeiten

Ein weiterer Aspekt der als Studienfrage gestellt wurde war ob es zeitliche Abweichungen zwischen den vier Gruppen bezüglich der Dauer von Intubation der Papille, Passage der Stenose mit dem Führungsdraht bis zur Beendigung der Untersuchung gab. Als Ergebnis fiel auf, dass es keine wesentlichen Unterschiede ergab ($p>0.2$).

Auch die Untersuchungsdauer von Beginn der Untersuchung bis zur Intubation der nativen Papille unterschied sich zwischen den verschiedenen Gruppen nicht signifikant ($p>0.2$).

Die Untersuchungszeiten zwischen den vier Führungsdraht-Gruppen sind in der Abbildung 10 visualisiert (Hausmann *et al.*, 2022).

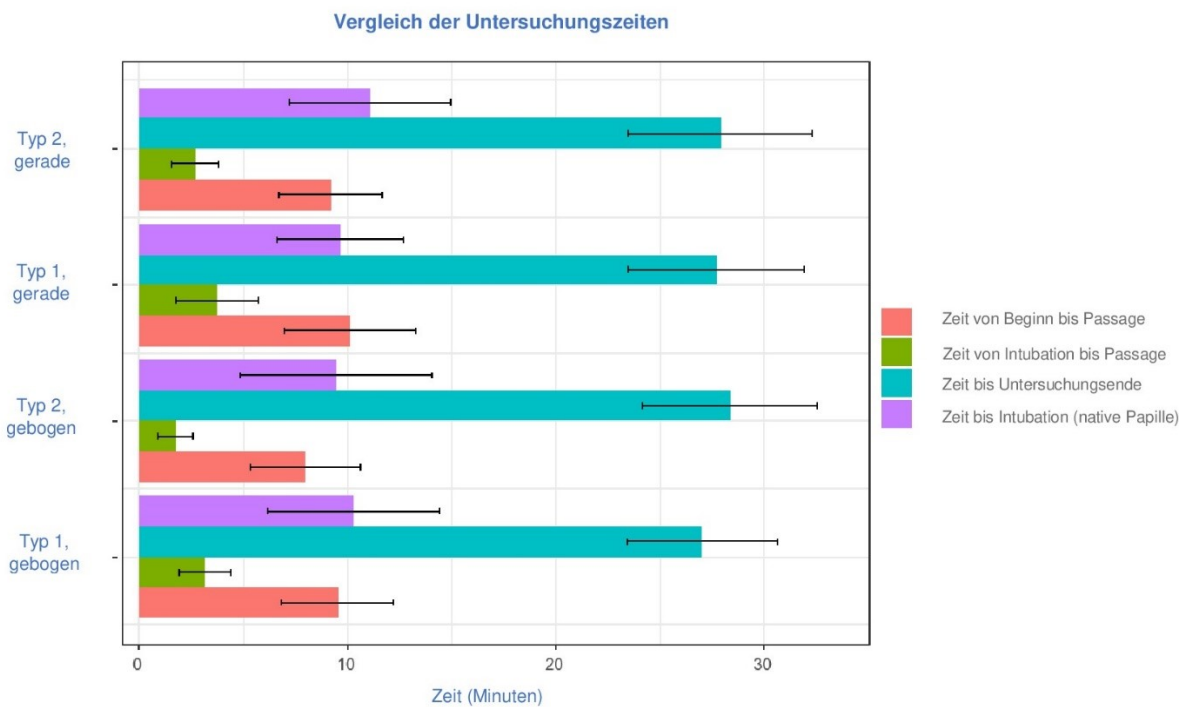


Abbildung 10: Vergleich der Untersuchungszeiten (Mittelwert und 95% Konfidenzintervall) der vier verschiedenen Gruppen, $p > 0.2$

Rot: Untersuchungszeit von Beginn der Untersuchung bis zur Passage der Striktur, Grün: Untersuchungszeit nach der Papillenintubation bis zur Passage der Striktur, Blau: Untersuchungszeit bis zum Ende der Untersuchung, Lila: Untersuchungszeit bis zur Intubation der nativen Papille

Komplikationen

Komplikationen während der ERCP Untersuchungen oder postinterventionell in der Follow up-Phase wurden in 32 (7.6%, 95%-CI: 5.4%-10.5%) Fällen beobachtet. In der Mehrzahl handelte sich um Hämorrhagien ($n=13$, 3.1%, 95%-CI: 1.8%-5.2%), gefolgt von post-ERCP Pankreatitiden ($n=9$, 2.1%, 95%-CI: 1.1%-4.0%), gefolgt von Perforationen ($n=4$, 0.9%, 95%-CI: 0.4%-2.4%) und letztens in wenigeren Fällen um kardiovaskuläre oder pulmonale Komplikationen ($n=3$, 0.7%, 95%-CI: 0.02%-0.2%) und andere nicht weiter klassifiziert ($n=3$, 0.7%, 95%-CI: 0.02%-0.2%). In der letzten Kategorie handelt es sich im Prinzip in zwei davon um Post-ERCP Cholangitiden und in einer Untersuchung um Cholangitis sowie Hämorrhagie bei Papillenblutung. Von den 32 Patienten ergab es bei 3 (9.3%) die Notwendigkeit zur Verlegung auf die Intensivstation. Keiner

der 32 Patienten musste aufgrund einer Untersuchungsbedingten Komplikation operiert werden. Eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes wurde nicht bei allen Fällen mit Komplikationen beobachtet, sondern nur bei der Hälfte (n=16, 50%). Insgesamt ist ein Patient (0.2%) in Zusammenhang mit der Untersuchung verstorben. Hier handelte sich um einen Patienten mit multifokalem Hepatozellulärem Karzinom auf dem Boden einer Hepatitis B mit zentraler Raumforderung und Cholestase bei multiplen tumorbedingten Stenosierungen. Trotz initialer hämodynamischer Stabilisierung verstarb der Patient aufgrund eines hämorrhagischen Schocks nach Papillotomie.

Die Gruppierung je nach Komplikationen wird in der Abbildung 11 dargestellt.

In Tabelle 4 sind nähere Informationen aus der Patientenakte für jede einzelne Komplikation nach Kategorie gelistet.

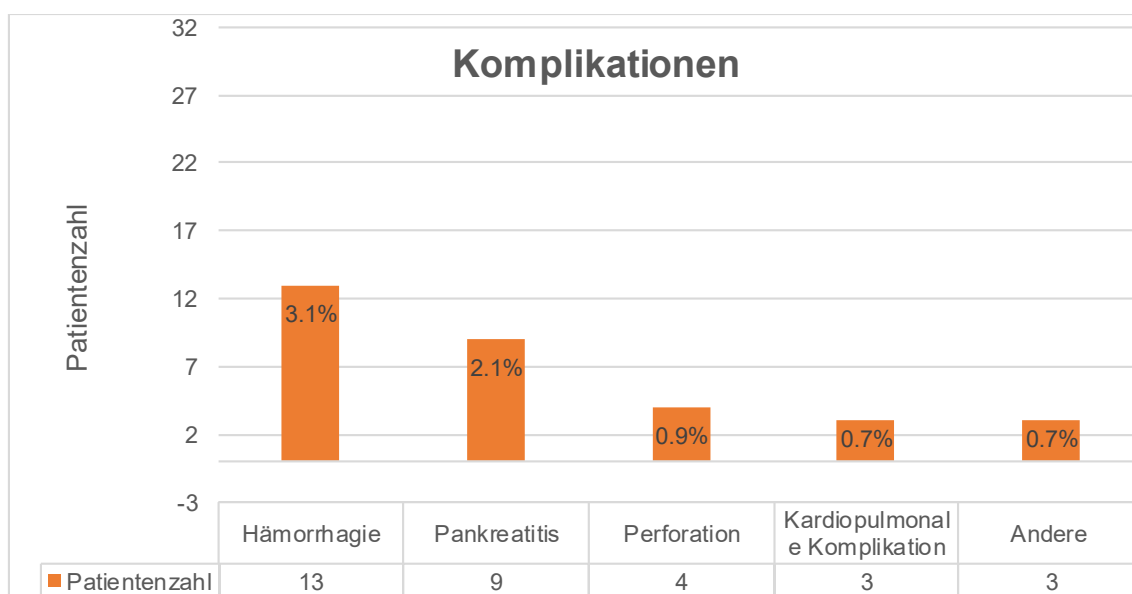


Abbildung 11: Komplikationen-Einteilung nach Art und Häufigkeit

Darstellung der Komplikationsarten nach Art (Hämorrhagie, Pankreatitis, Perforation, Kardiopulmonale Komplikation und andere) und nach Häufigkeit (absolute und prozentuelle Häufigkeit und 95% Konfidenzintervall)

Tabelle 4: Komplikationen-Auflistung nach Art und Anamnese

Patient	Komplikations-Kategorie	Anamnese
1	Hämorrhagie	Milde Selbstlimitierende Blutung, kein Sondierungserfolg
2	Kardiopulmonale Komplikation	Sättigungsabfall mit passagerer Maskenbeatmung, dislozierte Drainage->Neuanlage. Diagnose: Intrahepatische Cholestase bei filiformer DHC-Stenose unklarer Genese DD Tumorrezidiv bei Rektumkarzinom, Einlage eines Plastikstents
3	Pankreatitis	Choledocholithiasis, PEP
4	Pankreatitis	Präpapilläre DHC-Stenose a.e. im Rahmen einer chronischen Pankreatitis, EPT, Einlage eines Plastikstents
5	Perforation	V.a. präpapilläres Konkrement, Einlage eines Pankreasstents, Drahtperforation mit Klipping, Beendigung der Untersuchung ohne Kontrastierung des DHC, PEP mit Verlegung auf die Intensivstation
6	Hämorrhagie	Multifokales HCC (Hepatitis B) mit zentraler Raumforderung und Cholestase bei multiplen tumorbedingten Stenosierungen, EPT, Einlage eines Doppelpigtail-Stents in den DHD, und eines Pankreasstents, Hämorrhagischer Schock nach EPT mit Exitus letalis nach initialer hämodynamischer Stabilisierung (stattgehabte Papillenblutung)
7	Hämorrhagie	Hepatisch metastasiertes Adenokarzinom des Colons, zwei Stenosen, Einlage eines Plastikstents in den DHD
8	Perforation	Perforation nach Cross Over (Papille konnte nicht intubiert werden)
9	Kardiopulmonale Komplikation	Choledocholithiasis. Atemstillstand, Intubation, Der Patient war schon vorher auf der Intensivstation
10	Hämorrhagie	Choledocholithiasis, selbstlimitierende Blutung nach EPT
11	Pankreatitis	Großes Gallengangskonkrement, Pankreasstent, EPT, Hämatombildung angrenzend an das Pankreas um die Mesenterialgefäße a.e. nach Pankreatitis

12	Hämorrhagie	EPT, Balloondurchzug bei endosonographischem Nachweis einer Choledocholithiasis. direkt postinterventionell Hämatemesis, Verlegung auf die Intensiv , ÖGD: Koagel-> Stenteinlage, Suprarenin
13	Pankreatitis	Einlage eines Metallstents, Pankreaskopfkarcinom, PEP
14	Kardiopulmonale Komplikation	V.a. narbige Papillenstenose, Respiratorische Instabilität, Wiederholung in Narkoseintubation
15	Pankreatitis	Einlage eines Plastikstents, CCC, PEP
16	Perforation	Choledocholithiasis, großes Tonnenkonkrement 15x30mm deshalb Abbruch der Untersuchung, Mini Perforation 3mm, Einlage eines OTS Clips
17	Pankreatitis	Einlage eines Metallstents, CCC, PEP
18	Hämorrhagie	Biliäre Pankreatitis, Sickerblutung aus dem Papillendach, Suprareninapplikation
19	Hämorrhagie	Biliäre Pankreatitis, EPT, Balloondurchzug mit Sickerblutung aus dem Papillendach, Suprareninapplikation
20	Perforation	Choledocholithiasis mit intrahepatischer. Cholestase bei narbiger Papillenstenose. Wechsel auf Terumodraht->erfolgreiche Intubation, Perforation
21	Andere	Kongenitale Stenosis der Vena porta, Hepatitis C, Kavernom auf dem DHC drückend, Einlage eines Plastikstents, Cholangitis , Papillenblutung
22	Hämorrhagie	V.a. maligne DHC-Stenose, frustrane Sondierung nach Precut, Papillenblutung, Verlegung auf Intensivstation
23	Hämorrhagie	Selbstlimitierende Blutung nach Papillotomie, Choledocholithiasis
24	Pankreatitis	Choledocholithiasis, EPT, Steinextraktion, Einlage eines Plastikstents in den DHC, milde PEP
25	Andere	Z.n. LTX 1991 (nutritivtoxisch), Anastomosenstenose, Einlage von zwei Doppelpigtailstents (DHD, DHS), postinterventionell Cholangitis
26	Pankreatitis	Chronische Pankreatitis mit mehreren Stenosen, Bougierung der Stenose im Pankreasgang, Einlage eines Metallstents, PEP

27	Hämorrhagie	Z.n. Hemihepatektomie rechts 2010, HCC, Stenose im DHS DD narbig, Stentwechsel, Einlage von zwei Doppelpigtailstents, V.a. intrahepatische Blutung mit Koagelbildung
28	Hämorrhagie	Schub einer chronischen Pankreatitis, Pankreasgangstenose, EPT, Einlage eines Stents in den Pankreasgang, nach 2 Tagen Papillenblutung, Verlegung auf Intensivstation
29	Hämorrhagie	Choledocholithiasis, Papillenblutung, Stenteinlage und unkomplizierte Stententfernung
30	Hämorrhagie	Hiläre Stenose bei hepatisch metastasiertem Sigmakarzinom, Einlage von zwei Doppelpigtailstents, Postinterventionell Papillenblutung bei Nekrosehöhle im DHC/Hilusbereich
31	Pankreatitis	DHC-Röhrenstenose, chronische Pankreatitis
32	Andere	Z.n. Hemihepatektomie bei HCC, Galleleckage, DHC-Stenose, Einlage eines Doppelpigtailstents, postinterventionell Cholangitis

Bezogen auf die Gesamthäufigkeit findet sich zwischen den Patienten die mit einem Führungsdraht mit gerader Spitze untersucht wurden (n=16, 7.5%, 95%-CI: 4.7%-11.8%) und Patienten bei denen ein Führungsdraht mit gebogener Spitze verwendet wurde (n=16, 7.7%, 95%-CI: 4.8%-12.1%) kein statistisch signifikanter Unterschied (Hausmann *et al.*, 2022).

4.Diskussion

Die Durchführung einer ERCP und die damit verbundene endoskopische Therapie verschiedener Erkrankungen des Gallenwegsystems und des Pankreas hängt u.a. vom Einsatz von geeigneten Führungsdrähten ab. Wir untersuchten daher, ob ein Führungsdraht mit gebogener vs. gerader Spitze und mit normalflexibler vs. hyperflexibler Spitze besser geeignet für den Einsatz in der ERCP ist.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine multizentrische prospektive randomisierte Vergleichsstudie von zwei modernen "high-performance" Führungsdrähten mit hydrophiler Beschichtung für die diagnostische und therapeutische Anwendung in einer ERCP. Die Untersuchungen fanden unter Klinikbedingungen in einer der teilnehmenden Studienzentren statt: Frankfurt am Main, Stuttgart, Hanau und Cluj-Napoca. Analysiert wurden Patienten mit Indikation zur ERCP aufgrund einer intrahepatischen Stenose, einer extrahepatischen Stenose, Choledocholithiasis oder mit Interventionsbedarf am Pankreas. Die Patienten wurden zufällig in einer der vier Gruppen zugeordnet: Durchführung der ERCP mit der Benutzung eines Führungsdrahtes mit normalflexibler Spitze (Typ 1, VisiGlide™) oder mit einem Führungsdraht mit hyperflexibler Spitze (Typ 2, VisiGlide2™), jeweils mit gebogener oder gerader Spitzenkonfiguration. Beide Drähte haben eine 7cm lange hydrophile Spitze und einen Nitinol-Schaft und sind insgesamt 270cm lang. Vielleicht wurde nicht der „einzig wahre“ Führungsdraht für die ERCP gefunden und das liegt daran, dass alle untersuchte Führungsdrähte erhöhte Erfolgsrate von über 80% aufwiesen. Trotzdem wurden wichtige klinisch-relevante Informationen über die alltäglich verwendeten Führungsdrähte bekannt gegeben (Hausmann *et al.*, 2022).

Hauptergebnis- Rolle der Konfiguration der Drahtspitze

An erster Stelle ist zu betonen dass in dieser Arbeit gezeigt wurde dass die Verwendung eines gebogenen Führungsdrahtes bei der ERCP im Vergleich zum geraden Führungsdraht mit höheren primären Erfolgsraten assoziiert war (87.5% vs. 79.9%). Insbesondere der Vorsprung des gebogenen Führungsdrahtes in der Überwindung von Stenosen der intrahepatischen Gallenwege (90.7% vs. 69.1%) spielte hier eine elementare Rolle. Bei den restlichen drei Indikationen (Stenosen der extrahepatischen Gallenwege, Gallengangsteine, Interventionen am Pankreas) zeigte sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Führungsdrähten.

Außerdem auch nach einem Cross-Over und Wechsel auf einem Draht mit verschiedener Konfiguration waren die gebogenen Führungsdrähte den geraden zu überlegen. Konkreter: der Wechsel von einem geraden Führungsdraht zu einem gebogenen Führungsdraht führte zum Erreichen des Therapiezieles von zusätzlich 12.6% der Untersuchungen, demgegenüber der Wechsel von einem gebogenen Führungsdraht auf einem geraden Führungsdraht erbrachte einen zusätzlichen Erfolg von nur 3.4% der Untersuchungen.

Resümierend, der gebogene Führungsdraht führte zur Erhöhung der ERCP-Erfolgsrate sowohl als primär verwendeter Führungsdraht als auch als zweiter nach einem Drahtwechsel. Ursächlich für die verbesserten Ergebnisse des gebogenen Drahtes bei intrahepatischen Stenosen scheinen die verschiedenen Angulationen zu sein. Logischerweise gelang mit diesem Draht, durch seine Biegung, die Passage und Überwindung von komplexen Ecken und Stenosen (Hausmann *et al.*, 2022).

Flexible vs. Hyperflexible Spitze

Ferner wurden die Führungsdrähte Typ 1 mit normal flexibler Spitze mit den Führungsdrähten Typ 2 mit hyperflexibler Spitze, die das sogenannte „alpha-

loop“ bildet, verglichen. Die Ergebnisse dieser Gruppenanalyse waren statistisch nicht signifikant, somit sind diese im klinischen Einsatz gleichzustellen. Die Erfolgsrate von 84% mit dem Typ 1 Führungsdraht unterschieden sich vom 83.3% des Typ 2 nicht wesentlich. Andererseits, bei intrahepatischen Stenosen zeigte sich ein nicht signifikanter Vorzug des Typ 2 Drahtes. Letztens, bezugnehmend auf das Cross-over, zeigte sich, dass der Wechsel von einem Typ 1 zu einem Typ 2 Draht mit verbesserten Ergebnissen von nur wenigen Fällen von ca. 1% verbunden war (Hausmann *et al.*, 2022).

Status der Papille

Diese Arbeit zeigte, dass sowohl bei nativer Papille als auch nach erfolgter Eröffnung der Papille mit Papillotomie in vorheriger ERCP Untersuchung die Verwendung eines gebogenen Typ 1 Führungsdrahtes für die Papillenintubation mit Erfolgsraten von 88.9% bei nativer Papille und 90.4% bei Z.n. Papillotomie höhere Erfolgsaussichten im Vergleich zu dem anderen Führungsdraht aufweist. Diese Tendenz war jedoch statistisch nicht signifikant.

Mit keinem der vier Führungsdrähte gelang eine schnellere Papillenintubation bei nativer Papille. Bezüglich der Untersuchungszeiten von Beginn bis zur Beendigung der Untersuchung wurden auch hier keine statistisch signifikanten Abweichungen zwischen den Drähten gefunden (Hausmann *et al.*, 2022).

Komplikationen-Vergleich mit der Literatur

Noch im Endoskopieraum und auch postinterventionell anhand des Entlassbriefes wurden die Untersuchungs-assoziierte Komplikationen erfasst und analysiert.

Als Post-ERCP-Pankreatitis bezeichneten wir das postinterventionelle Auftreten von neuen abdominellen Schmerzen oder die Schmerzexazerbation über 24 Stunden mit einem Anstieg der Amylase/Lipase auf über das dreifache der oberen Norm in 24 Stunden (Cotton *et al.*, 1991; Lella *et al.*, 2004; Cennamo *et al.*, 2009).

Die Komplikationsrate nach einer ERCP werden in verschiedenen Literaturen zwischen ca. 5-10% beschrieben (Young Bang and Coté, 2014; Rustagi and Jamidar, 2015), die Gesamtmortalität beginnend bei 0.2% bei einer reinen Diagnostik bis 0.5% falls eine Therapie erforderlich ist (Freeman *et al.*, 1996; Loperfido *et al.*, 1998; Andriulli *et al.*, 2007; Anderson *et al.*, 2012).

In der Literatur werden des weiteren folgende Zahlen an Komplikationen berichtet: 1) PEP-Risiko zwischen ca. 3-10% (Masci *et al.*, 2003; Andriulli *et al.*, 2007; Williams *et al.*, 2007; Chandrasekhara *et al.*, 2017; Abbas *et al.*, 2020; Cahyadi *et al.*, 2022), 2) Hämorrhagie-Risiko zwischen ca. 0.3-2% (Freeman *et al.*, 1996; Masci *et al.*, 2003; Andriulli *et al.*, 2007; Rustagi and Jamidar, 2015; Chandrasekhara *et al.*, 2017), 3) Perforations-Risiko zwischen ca. 0.08-0.8% (Masci *et al.*, 2003; Cotton *et al.*, 2009; Chandrasekhara *et al.*, 2017) , 4) Kardiopulmonale Komplikationen von 1.3-16 % (Andriulli *et al.*, 2007; Anderson *et al.*, 2012; Young Bang and Coté, 2014), 4) Cholangitis-Risiko zwischen ca. 0.5-3% (Masci *et al.*, 2003; Barkay *et al.*, 2009; Chandrasekhara *et al.*, 2017), 5) Cholezystitis-Risiko 0.2-0.5% (Masci *et al.*, 2003; Anderson *et al.*, 2012). Letztens wurden in kleineren Prozentzahlen auch seltenere Komplikationen berichtet wie Ileus, Pneumothorax, Pneumoperitoneum, Stent-komplikationen, Organverletzungen wie die Milz, Entwicklung von infizierten Pseudozysten , Leberabszesse, Gallenwegs/Pankreasgang-Fisteln (Young Bang and Coté, 2014; Chandrasekhara *et al.*, 2017). Vergleicht man nun die Daten aus der bisherig bekannten Wissenschaft mit den Komplikationsraten dieser Arbeit (Gesamtkomplikationsrate 7.6% insgesamt und in allen Patientengruppen vergleichbar bei 7.5% vs. 7.7%, Tod 0.2%, PEP 2.1%, Hämorrhagie 3.1%, Perforation 0.9%, Kardiopulmonale Ereignisse 0.7%, Cholangitis 0.7%) zeigte

sich ein häufigeres Auftreten von Hämorrhagien. Berücksichtigt man jedoch, dass bei mehr als der Hälfte dieser Patienten eine Papillotomie erfolgte und somit das Komplikationsrisiko steigerte, waren diese Blutungsrate zu erwarten (Loperfido *et al.*, 1998; Williams *et al.*, 2007). In der Arbeitsgruppe traten keine seltenen Komplikationen auf (Hausmann *et al.*, 2022).

Vergleich mit anderen Publikationen

Mit 422 analysierten Patienten wurde in dieser Studie im Vergleich zu vielen der bisher erfolgten Studien eine relativ große Population zum Vergleich von Drähten in der ERCP untersucht.

Zum Vergleich ist die Arbeit von Vihervaara (Vihervaara *et al.*, 2013) die eine kleinere prospektive randomisierte kontrollierte Studie mit 155 Patienten durchführten und einen gebogenen Draht mit einem geraden Draht beziehend auf die Erfolgsrate/Komplikationen der tiefen Gallenwegsintubation bei intakter Papille verglichen. Diese Studie fand hier keinen Unterschied zwischen den zwei Drähten, es stellte sich jedoch fest, dass die Intubationszeit mit dem gebogenen Draht kürzer war, betonend somit dies als Vorteil eines gebogenen Führungsdrahtes.

Tsuchiya *et al.* (Tsuchiya *et al.*, 2015) untersuchten in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie von 131 Patienten die Erfolgsrate der Gallenwegsintubation mit einem J-förmigen Führungsdraht vs. einem gebogenen Führungsdraht. Die statistisch nicht signifikante Intubationsrate mit dem J-förmigen Führungsdraht lagen bei 85% und mit dem gebogenen Führungsdraht bei 80%. Interessant wäre der Vergleich eines solchen J-förmigen Drahtes mit unserem Draht Typ 2 (VisiGlide2™) der mit seiner hyperflexiblen Spitze in gebogener Konfiguration die "alpha-loop" Bildung erleichtert und sich somit ähnlich wie der J-förmige Draht verhält.

Ähnlich mit dieser Arbeit wurde auch von Hwang (Hwang *et al.*, 2018) gezeigt, dass ein Loop-förmiger Führungsdraht mit weniger ungewollten Pankreasgangintubationen (statistisch signifikant) und somit seltener Entwicklung einer Pankreatitis (statistisch nicht signifikant) im Vergleich zu einem geraden Führungsdraht war. In der Dissertationsarbeit zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Führungsdrähten bezüglich der Komplikationsrate.

Albert beschrieb, dass ein hydrophiler Führungsdraht durch folgende Charakteristika: Drehmöglichkeit, Gleitfähigkeit, einfache Steuerbarkeit und Stabilität im Falle eines stabilen (Nitinol) Schafts zur Passage von schwierigen Gallenwegsstrikturen geeigneter als ein nicht-hydrophiler Führungsdraht ist. Ein Draht mit Kombination aus einer hydrophilen Beschichtung mit flexibler Spitze und stabilem Schaft führt zum einen zur Überwindung von schwer passierbaren Stellen (durch die Hydrophilie und die Flexibilität, ist somit steuerbar) und zum anderen zur Erhalt der Stabilität beispielsweise bei therapeutischen Interventionen wie Stentimplantationen. Bei der Verwendung eines solchen Drahtes muss nach einer diagnostischen ERCP zur Durchführung einer Intervention nicht gewechselt werden. Somit zeigten Albert *et al.* dass die Verwendung eines solchen Drahtes mit besseren Erfolgsaussichten bei der Gallenwegsintubation und kürzeren Untersuchungszeiten im Vergleich zu der Verwendung von zwei anderen Führungsdrähten (initial flexibler Draht zur Diagnostik und Wechsel auf einen steiferen Draht zur Therapiedurchführung) verbunden war (McCarthy, Miller and Laurence, 1990; Freeman and Guda, 2005; Papachristou *et al.*, 2006; Albert *et al.*, 2014).

In dieser Dissertationsarbeit wurde aber zwischen den vier Drahtgruppen keine statistisch signifikante Differenz in den Untersuchungszeiten beobachtet. Das hat eine positive Auswirkung auf die Patientensicherheit beispielsweise auf die Sedierungs-dosis/zeit, Durchleuchtungszeit sowie auf die Gesundheitswirtschaft. Durch die Sedierung können nämlich auch zusätzliche Komplikationen vorkommen wie zum Beispiel Kreislauf- und Atemstörungen und Nebenwirkungen durch Spasmolytika (Albert and Riemann, 2002).

Der VisiGlide2™ wurde zur Vermeidung der beschriebenen VisiGlide™ induzierten Perforation mit flexibler Spitze entwickelt. Wenn verglichen mit dem VisiGlide™ zeigt der VisiGlide2™ hohe Leistungsrate und niedrige Komplikationsrate, was diesen Draht möglicherweise als Erstliniendraht laut der Studie von Sakai et al. macht (Sakai *et al.*, 2017). In dieser Studie jedoch war im Gegensatz zu Sakai kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Führungsdrähten zu sehen (Hausmann *et al.*, 2022).

Beschränkungen und Besonderheiten der Studie

Sicher gab es wie bei jeder Arbeit auch hier Limitationen. Erstens, eine Limitation war das offene Studiendesign, auf der anderen Seite wäre eine Blindstudie praktisch nicht möglich da der Untersucher spätestens zu Beginn der Untersuchung und der Fluoroskopie den Führungsdrahttyp auf seine Hände oder am Durchleuchtungsmonitor sieht.

Bezüglich der Statistik begann die Studie initial mit der geplanten ITT-Analyse und wurde im Verlauf als eine PP-Analyse wiederholt. Diese erfolgte nach Ausschluss aus der Studie der Patienten ohne Hinweis auf eine Stenose, ohne Steinleiden und der Patienten bei denen die Papille nicht sondiert werden konnte. Aufgrund der Randomisierung der Patienten vor Beginn der Untersuchung waren manche Drop-Outs unvermeidlich.

In dieser Arbeit kamen keine Standard nicht-hydrophile Führungsdrähte zum Einsatz, sondern nur high-performance Führungsdrähte mit hydrophiler Beschichtung. Gründe dafür waren unsere besseren klinischen Erfahrungen sowie die vorher publizierten Daten über die Vorteile der hydrophilen Führungsdrähte. So beschrieben auch Albert et al wie oben erwähnt die vorteilhaften Eigenschaften der hydrophilen Führungsdrähte (Albert *et al.*, 2014).

Interessant wären die Ergebnisse über die Interventionen am Pankreas. Die initiale Hypothese war, dass ein hyperflexibler Führungsdraht (Typ 2)

atraumatischer die Passage über den engen Pankreasgang erleichtern wurde. Leider wurden nur wenige Patienten mit der Notwendigkeit zur Intervention am Pankreas eingeschlossen, sodass von dieser Arbeit keine aussagekräftigen Ergebnisse präsentiert werden konnten.

Alle teilnehmenden Untersucher hatten eine große Erfahrung in der ERCP. Dies sowie die Tatsache dass es sich um große Endoskopiezentren handelte, haben sicher eine Rolle in den Erfolgsraten der Untersuchungen gespielt (Lee *et al.*, 2020). Leider wurden auch mögliche Untersucherwechsel nicht erfasst. Nichts desto trotz, in der Literatur wurde berichtet, dass auch den erfahrenen Untersuchern nicht immer eine Gallenwegsintubation gelingt (Bis zu 5-15% Misserfolg) (Fung, Pitea and Tabibian, 2021). Auch das Erreichen des Therapieziels war vor allem eine klinische Einschätzung und Untersucherabhängig (Hausmann *et al.*, 2022).

Schlussfolgerung

Zusammenfassend, mit Hilfe dieser multizentrischen randomisierten Studie wurde festgestellt dass ein gebogener Führungsdraht entweder in normal flexibler oder hyperflexibler Spitze in der diagnostischen und therapeutischen ERCP bei intrahepatischen Stenosen den Drähten mit gerader Spitze in der Passage der Stenose überlegen ist. Bei extrahepatischen Gallenwegsstenosen, bei Gallenwegssteinen und bei Interventionen am Pankreas wurde kein Unterschied zwischen der analysierten Drahtgruppen festgestellt.

Ein weiterer Aspekt ist das nach einem Cross-Over der Wechsel von einem geraden zu einem gebogenen Führungsdraht mehr Erfolgsaussichten als der Wechsel von einem gebogenen zu einem geraden Führungsdraht hat.

Die eingesetzten Führungsdrähten Typ 1 vs. Typ 2 zeigten bei den getesteten Indikationen einen gleichwertigen Erfolg. In Zukunft sollte eine weitere Studie mit Vergleich dieser Führungsdrähte erfolgen.

Bezugnehmend auf die Untersuchungszeiten sowie auf die Komplikationen zeigten alle Führungsdrähte gleichwertige Ergebnisse (Lefa *et al.*, 2020; Hausmann *et al.*, 2021, 2022).

Letztens, um den passenden Führungsdraht für die Pankreasstrikturen genauer zu untersuchen wäre es interessant in Zukunft eine weitere Studie durchzuführen mit der Einschließung von mehreren Patienten mit Pankreasstrikturen.

5.Zusammenfassung

Bei interventionellen Eingriffen in der ERCP kommen immer Führungsdrähte zum Einsatz. Diese gibt es in unterschiedlichen Ausführungen. Es ist aber bisher nicht klar, die Verwendung welches Drahttyps bei welcher Indikation die besten Erfolgsaussichten hat.

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation, beziehungsweise der Vergleich von verschiedenen modernen ERCP-Führungsdrähten (gebogen vs. gerade und normal flexible-Typ 1 vs. hyperflexible-Typ 2 Spitze). Untersucht wurden die Erfolgsrate der Führungsdrähte, die Untersuchungszeiten, die Unterschiede zwischen bestimmten Krankheitsbildern sowie die Komplikationsrate und die Komplikationsarten. Zum Einsatz kamen zwei verschiedene Drähte (Typ 1 VisiGlide™ und Typ 2 VisiGlide2™/Olympus Europa) mit jeweils gebogener bzw. gerader Spitze. Die Arbeit erfolgte unter klinischen Realbedingungen im Rahmen einer randomisierten, multizentrischen, prospektiven Studie in 4 endoskopischen Zentren (Frankfurt, Hanau, Stuttgart, Cluj-Napoca). In der Studie wurden Patienten eingeschlossen bei denen zu diesem Zeitpunkt die Indikation zur Durchführung einer ERCP mit Einsatz eines Drahtes bestand. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte vor Beginn der Untersuchung nach vier Indikationen: Stenose der intrahepatischen Gallenwege, Stenose der extrahepatischen Gallenwege, Gallensteine, Intervention am Pankreas. Anschließend erfolgte die Randomisierung in eine von 4 Gruppen (A: Führungsdraht Typ 1 mit gebogener Spitze, B: Typ 2 gebogen, C: Typ 1 gerade, D: Typ 2 gerade). Gelang es mit dem primär zugeordneten Draht einer Gruppe nicht, die Stenose/den Stein zu passieren, wurde ein programmiertes Cross-over durchgeführt.

Im Zeitraum von Februar 2016 bis Oktober 2019 wurden in den vier Studienzentren insgesamt 453 Patienten randomisiert. Einunddreißig Patienten wurden von der Analyse nach der Randomisierung ausgeschlossen sodass letztendlich 422 Patienten analysiert wurden. In 353 (83.6%, 95%-CI: 79.8%-86.9%) der Untersuchungen kam es zu erfolgreicher Untersuchung nach der Verwendung eines primären Führungsdrahtes ohne, dass weitere Drähte

einbezogen werden mussten. Nach Vergleich der Erfolgsrate der gebogenen (Gruppen A+B) mit den geraden (Gruppen C+D) Führungsdrähten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den gebogenen Führungsdrähten und zwar 87.5% (n=182 von 208, 95%-CI: 82.3%-91.3%) vs. 79.9% (n=171 von 214, 95%-CI: 74.0%-84.7%) ($p=0.049$, PP Analyse; ITT Analyse: 83.0%, 95%-CI: 77.6%-87.4% vs. 77.0%, 95%-CI: 71.4%-82.2%, $p=0.155$). Dies wurde in allen Indikationen festgestellt und ist darauf zurückzuführen dass die Verwendung eines gebogenen Führungsdrahtes in der Überwindung von intrahepatischen Stenosen mit höheren Erfolgsraten, im Vergleich zur Verwendung eines geraden Führungsdraht, verbunden ist (90.7% vs. 69.1% der Fälle Erfolg bei gebogener vs. gerader Spitze; $p=0.008$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Vergleich: eines normal flexiblen-Typ 1 mit einem hyperflexiblen-Typ 2 Führungsdraht, den Untersuchungszeiten, den Ergebnissen nach Cross-Over, nach Papillotomie oder nicht und letztens den Komplikationsraten zwischen den verschiedenen Gruppen (Hausmann *et al.*, 2022).

Fazit, diese Arbeit konnte zeigen, dass die Verwendung eines gebogenen Führungsdrahtes empfehlenswert im Vergleich zum geraden Führungsdraht ist und somit als "Draht der ersten Wahl" gewählt werden könnte. Der gebogene Führungsdraht ist vor allem bei intrahepatischen Stenosen profitabel, zeigt aber auch bei allen anderen getesteten Indikationen einen gleichwertigen Erfolg. Zwischen den Führungsdrähten mit normal flexibler Spitze (Typ 1) und hyperflexibler Spitze (Typ 2) ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede.

6.Literaturverzeichnis

Abbas, A. *et al.* (2020) 'Predictors of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, analysis of more than half a million procedures performed NATIONWIDE over the last 15 years', *JGH Open*, 4(4), pp. 736–742. Available at: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12341>.

Adler, D.G. *et al.* (2010) 'Dye-free wire-guided cannulation of the biliary tree during ERCP is associated with high success and low complication rates: outcomes in a single operator experience of 822 cases', *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44(3), pp. e57-62. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181aacbd1>.

Albert, J.G. *et al.* (2014) 'A novel, stiff-shaft, flexible-tip guidewire for cannulation of biliary stricture during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized trial', *Endoscopy*, 46(10), pp. 857–861. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1377628>.

Albert, J.G. and Riemann, J.F. (2002) 'ERCP and MRCP--when and why', *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 16(3), pp. 399–419. Available at: <https://doi.org/10.1053/bega.2002.0315>.

Anderson, M.A. *et al.* (2012) 'Complications of ERCP', *Gastrointestinal Endoscopy*, 75(3), pp. 467–473. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.07.010>.

Andriulli, A. *et al.* (2007) 'Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies', *The American Journal of Gastroenterology*, 102(8), pp. 1781–1788. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x>.

Bailey, A.A. *et al.* (2008) 'A prospective randomized trial of cannulation technique in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis', *Endoscopy*, 40(4), pp. 296–301. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2007-995566>.

Barkay, O. *et al.* (2009) 'Minimizing complications in pancreaticobiliary endoscopy', *Current Gastroenterology Reports*, 11(2), pp. 134–141. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11894-009-0021-7>.

Berry, R., Han, J.Y. and Tabibian, J.H. (2019) 'Difficult biliary cannulation: Historical perspective, practical updates, and guide for the endoscopist', *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 11(1), pp. 5–21. Available at: <https://doi.org/10.4253/wjge.v11.i1.5>.

Cahyadi, O. *et al.* (2022) 'Post-ERCP Pancreatitis: Prevention, Diagnosis and Management', *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(9), p. 1261. Available at: <https://doi.org/10.3390/medicina58091261>.

Cennamo, V. *et al.* (2009) 'Can a wire-guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis?: A meta-analysis of randomized controlled trials', *The American Journal of Gastroenterology*, 104(9), pp. 2343–2350. Available at: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.269>.

Chandrasekhara, V. *et al.* (2017) 'Adverse events associated with ERCP', *Gastrointestinal Endoscopy*, 85(1), pp. 32–47. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.06.051>.

Cheung, J. *et al.* (2009) 'Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis', *Gastrointestinal Endoscopy*, 70(6), pp. 1211–1219. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.08.007>.

Cotton, P.B. *et al.* (1991) 'Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus', *Gastrointestinal Endoscopy*, 37(3), pp. 383–393. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(91\)70740-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(91)70740-2).

Cotton, P.B. *et al.* (2009) 'Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years', *Gastrointestinal Endoscopy*, 70(1), pp. 80–88. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.10.039>.

Draganov, P.V. *et al.* (2010) 'Prospective Randomized Blinded Comparison of a Short-Wire Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography System with Traditional Long-Wire Devices', *Digestive Diseases and Sciences*, 55(2), pp. 510–515. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1052-5>.

Freeman, M.L. *et al.* (1996) 'Complications of endoscopic biliary sphincterotomy', *The New England Journal of Medicine*, 335(13), pp. 909–918. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM199609263351301>.

Freeman, M.L. and Guda, N.M. (2005) 'ERCP cannulation: a review of reported techniques', *Gastrointestinal Endoscopy*, 61(1), pp. 112–125. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)02463-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)02463-0).

Fung, B.M., Pitea, T.C. and Tabibian, J.H. (2021) 'Difficult Biliary Cannulation in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: An Overview of Advanced Techniques', *European Medical Journal. Hepatology*, 9(1), pp. 73–82.

Halttunen, J. *et al.* (2014) 'Difficult cannulation as defined by a prospective study of the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) in 907 ERCPs', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 49(6), pp. 752–758. Available at: <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.894120>.

Hausmann, J. *et al.* (2021) 'Angled tip ERCP Guidewires Appear To Be Advantageous for Intrahepatic Stenosis in Comparison to Straight tip Guidewires: Results from a Randomized Multicentre Study', in. *ESGE Days 2021, Going*

virtual. Staying real., p. s-0041-1724392. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1724392>.

Hausmann, J. *et al.* (2022) 'Angled-tip vs. straight-tip guidewire in ERCP: a randomized, multicenter study', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2148834>.

Hirose, S. *et al.* (2019) 'Safety and Efficacy of a Small J-Tipped Guidewire for Pancreatic Duct Endoscopic Intervention', *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/8947614>.

Hwang, J.C. *et al.* (2018) 'A prospective randomized study of loop-tip versus straight-tip guidewire in wire-guided biliary cannulation', *Surgical Endoscopy*, 32(4), pp. 1708–1713. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5851-z>.

Karamanolis, G. *et al.* (2005) 'A prospective cross-over study using a sphincterotome and a guidewire to increase the success rate of common bile duct cannulation', *World Journal of Gastroenterology*, 11(11), pp. 1649–1652. Available at: <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i11.1649>.

Katsinelos, P. *et al.* (2008) 'A comparative study of standard ERCP catheter and hydrophilic guide wire in the selective cannulation of the common bile duct', *Endoscopy*, 40(4), pp. 302–307. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2007-995483>.

Kawakami, H. *et al.* (2012) 'A multicenter, prospective, randomized study of selective bile duct cannulation performed by multiple endoscopists: the BIDMEN study', *Gastrointestinal Endoscopy*, 75(2), pp. 362-372.e1. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.10.012>.

Kwon, C.-I. *et al.* (2020) 'Technical Reports of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Guidewires on the Basis of Physical Properties', *Clinical Endoscopy*, 53(1), pp. 65–72. Available at: <https://doi.org/10.5946/ce.2019.114>.

Lee, H.J. *et al.* (2020) 'Impact of Hospital Volume and the Experience of Endoscopist on Adverse Events Related to Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Prospective Observational Study', *Gut and Liver*, 14(2), pp. 257–264. Available at: <https://doi.org/10.5009/gnl18537>.

Lefa, F. *et al.* (2020) 'ERCP-Führungsdrähte mit gebogener Spitze bei intrahepatischen Stenosen erfolgreicher als mit gerader Spitze - Ergebnisse einer randomisierten Multicenter-Studie', in *DGVS Digital: BEST OF DGVS*, online, p. s-0040-1716219. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716219>.

Lella, F. *et al.* (2004) 'A simple way of avoiding post-ERCP pancreatitis', *Gastrointestinal Endoscopy*, 59(7), pp. 830–834. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)00363-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)00363-3).

Loperfido, S. *et al.* (1998) 'Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study', *Gastrointestinal Endoscopy*, 48(1), pp. 1–10. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(98\)70121-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(98)70121-x).

Masci, E. *et al.* (2003) 'Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis', *Endoscopy*, 35(10), pp. 830–834. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2003-42614>.

McCarthy, J.H., Miller, G.L. and Laurence, B.H. (1990) 'Cannulation of the biliary tree, cystic duct and gallbladder using a hydrophilic polymer-coated steerable guide wire', *Gastrointestinal Endoscopy*, 36(4), pp. 386–389. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(90\)71071-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(90)71071-1).

McCune, W.S., Shorb, P.E. and Moscovitz, H. (1968) 'Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report', *Annals of Surgery*, 167(5), pp. 752–756. Available at: <https://doi.org/10.1097/0000658-196805000-00013>.

Omuta, S. (2013) 'Newly designed J-shaped tip guidewire: A preliminary feasibility study in wire-guided cannulation', *World Journal of Gastroenterology*, 19(28), p. 4531. Available at: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i28.4531>.

Papachristou, G.I. *et al.* (2006) 'Endoscopic retrograde cholangiopancreatography catheter and accessory exchange using a short hydrophilic guide wire: a prospective study', *Endoscopy*, 38(11), pp. 1133–1136. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2006-944739>.

Raithel, M. *et al.* (2013) 'Conventional endoscopic retrograde cholangiopancreatography vs the Olympus V-scope system', *World Journal of Gastroenterology*, 19(12), pp. 1936–1942. Available at: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i12.1936>.

Reddy, S.C. and Draganov, P.V. (2009) 'ERCP wire systems: The long and the short of it', *World Journal of Gastroenterology*, 15(1), p. 55. Available at: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.55>.

Rustagi, T. and Jamidar, P.A. (2015) 'Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related adverse events: general overview', *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 25(1), pp. 97–106. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2014.09.005>.

Sakai, Y. *et al.* (2017) 'Clinical utility of 0.025-inch guidewire VisiGlide2™ in the endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related procedures', *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 9(2), pp. 77–84. Available at: <https://doi.org/10.4253/wjge.v9.i2.77>.

Siegel, J.H. and Pullano, W. (1987) 'Two new methods for selective bile duct cannulation and sphincterotomy', *Gastrointestinal Endoscopy*, 33(6), pp. 438–440. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(87\)71683-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(87)71683-6).

Singhvi, G. and Dea, S.K. (2013) 'Guidewires in ERCP', *Gastrointestinal Endoscopy*, 77(6), pp. 938–940. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.12.016>.

Somogyi, L. *et al.* (2007) 'Guidewires for use in GI endoscopy', *Gastrointestinal Endoscopy*, 65(4), pp. 571–576. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.10.003>.

Takagi, K. *et al.* (1970) 'Retrograde pancreatography and cholangiography by fiber duodenoscope', *Gastroenterology*, 59(3), pp. 445–452.

Tse, F. *et al.* (2013) 'Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis', *Endoscopy*, 45(8), pp. 605–618. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326640>.

Tsuchiya, T. *et al.* (2015) 'Effectiveness of the J-Tip Guidewire for Selective Biliary Cannulation Compared to Conventional Guidewires (The JANGLE Study)', *Digestive Diseases and Sciences*, 60(8), pp. 2502–2508. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3658-0>.

Vihervaara, H. *et al.* (2013) 'Angled- or straight-tipped hydrophilic guidewire in biliary cannulation: a prospective, randomized, controlled trial', *Surgical Endoscopy*, 27(4), pp. 1281–1286. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2596-6>.

Williams, E.J. *et al.* (2007) 'Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study', *Endoscopy*, 39(9), pp. 793–801. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2007-966723>.

Young Bang, J. and Coté, G.A. (2014) 'Rare and underappreciated complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography', *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 16(4), pp. 195–201. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tgie.2014.07.007>.

7. Erklärung zum Eigenteil

Die vorliegende Promotionsarbeit wurde von mir selbstständig verfasst. Dies umfasst neben der Literaturrecherche und dem Textteil auch sämtliche Tabellen sowie die Abbildungen 6-11. Die Abbildungen 1-5 stammen aus dem Studienprotokoll. Die Ergebnisse der Studie, die der Promotionsarbeit zugrunde liegen, wurden als Abstract von mir veröffentlicht (siehe Kap.8) und das endgültige Manuskript am 22 November 2022 publiziert (siehe Kap.8). Ich versichere keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Die Promotionsarbeit wurde im Robert-Bosch-Krankenhaus unter Betreuung von Prof. Dr. J. G. Albert durchgeführt.

Die Konzeption der Studie, aus der diese Arbeit stammt, erfolgte durch Prof. Dr. J. G. Albert (Leiter der Studie), PD Dr. J. Hausmann (stellvertretender Leiter der Studie), Prof. Dr. S. Zeuzem (Prüfarzt an der Medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Frankfurt), Dipl.-Math. N. Filmann und Prof. Dr. E. Herrmann (Verantwortliche Biostatistikerinnen).

Die Datensammlung erfolgte im Studienzentrum Stuttgart durch Prof. Dr. J. G. Albert, im Studienzentrum Frankfurt durch PD Dr. J. Hausmann, im Studienzentrum Hanau durch PD Dr. A. Eickhoff und im Studienzentrum Cluj Napoca durch Prof. M. Tantau. Ich war für die Datensammlung in Stuttgart während des gesamten Zeitraumes zuständig und für die endgültige Datensammlung nach Studienabschluss von den restlichen drei Studienzentren.

Die Extraktion und Aufbereitung der Daten aus den klinischen Befunden in allen Zentren erfolgten ausschließlich durch mich.

Die Untersuchungen in Stuttgart wurden von Prof. Dr. J. G. Albert durchgeführt, daneben auch von Oberärzten der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart (Dr. N. Lubomierski, Dr. C. Schäfer, PD Dr. J. Peveling-Oberhag, Dr. K. Rothfuß, Dr. K. Grün, Dr. M. Schneider). Ich war zuständig für die Patientenidentifikation, die

Patientenaufklärung und die Randomisierung der meisten Patienten sowie das Assistieren als Assistenzärztin in einer Anzahl dieser Untersuchungen.

Die Interpretation und Analyse der Daten erfolgten durch mich, Prof. Dr. J. G. Albert, PD Dr. J. Hausmann, PD Dr. A. Eickhoff, Prof. Dr. S. Zeuzem, Dipl.-Math. N. Filmann und Prof. Dr. E. Herrmann.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung, Fachbereich Medizin, Universitätsklinikum Frankfurt nach Anleitung durch N. Filmann und Prof. Dr. E. Herrmann. Die statistische Auswertung der Abbildungen 6-9 und 11 und der Tabellen 2 und 3 erfolgte zusätzlich eigenständig durch mich.

Die Vorbereitung des publizierten Manuskripts erfolgte durch mich, Prof. Dr. J. G. Albert und PD Dr. J. Hausmann und die Revision des Manuskripts zusätzlich durch N. Filmann, Prof. Dr. E. Herrmann, PD Dr. A. Eickhoff, Prof. Dr. S. Zeuzem, Prof. M. Tantau.

Tübingen, den 31.05.2023

Foteini Lefa

8. Veröffentlichungen

Teile aus der Promotionsarbeit wurden inhaltlich bereits im Rahmen von Kongressen als Abstract (erste Daten vor Beginn der systematischen Auswertung der Studie) veröffentlicht. Das endgültige Manuskript wurde am 22. November veröffentlicht.

- *F Lefa, N Filmann, J Peveling-Oberhag, A Eickhoff, M Tantau, JG Albert, J Hausmann*
‘ERCP-Führungsdrähte mit gebogener Spitze bei intrahepatischen Stenosen erfolgreicher als mit gerader Spitze - Ergebnisse einer randomisierten Multicenter-Studie’
 - Viszeralmedizin Kongress 2020 vom 16-19.2020, Leipzig
in. *DGVS Digital: BEST OF DGVS*, online, p. s-0040-1716219.
Z Gastroenterol 2020; 58(08): e181-e182, [Thieme E-Journals - Zeitschrift für Gastroenterologie / Full Text \(thieme-connect.com\)](#)
DOI: 10.1055/s-0040-1716219
- *J Hausmann, F Lefa, N Filmann, A Eickhoff, M Tantau, JG Albert*
‘Angled tip ERCP guidewires appear to be advantageous for intrahepatic stenosis in comparison to straight tip guidewires: Results from a randomized multicentre Study’
 - ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) Days 2021-
virtuell, 16.03.2021
Endoscopy 2021;53(S01):S56. [Thieme E-Journals - Endoscopy / Abstract \(thieme-connect.com\)](#)
DOI: 10.1055/s-0041-1724392
- *F Lefa, N Filmann, J Peveling-Oberhag, A Eickhoff, M Tantau, JG Albert, J Hausmann*

‘ERCP-Führungsdrähte mit gebogener Spitze bei intrahepatischen Stenosen erfolgreicher als mit gerader Spitze - Ergebnisse einer randomisierten Multicenter-Studie’

- 50. Jubiläumskongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V-virtuell, 09.04.2021
[EC Magazin 01 2021 final web.pdf \(dge-bv.de\)](#)

- *Johanes Hausmann, Foteini Lefa, Natalie Filmann, Axel Eickhoff, Stefan Zeuzem, Eva Herrmann, Marcel Tantau and Jörg Albert*
‘Angled-tip vs. straight-tip guidewire in ERCP: a randomized multicenter’

- Scandinavian Journal of Gastroenterology, pp. 1–7.
<https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2148834>.

Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. G. Albert angefertigt.

An vorrangiger Stelle möchte ich mich bei **Herrn Prof. Dr. J. G. Albert** bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese interessante Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Von Herzen bedanke ich mich für seine hervorragende Betreuung, enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit, und mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Besonderen Dank auch an die gesamte **Arbeitsgruppe** des Robert-Bosch-Krankenhauses und die einzelnen Studienzentren für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Insbesondere möchte ich hier **Herrn PD Dr. Hausmann** nennen.

Bei meiner **Familie**, meinem **Ehemann** und meinen **Freunden** möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.