

Aus dem
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**Sicherheit und Outcome bei der direkten peroralen
Cholangioskopie (DPOC) mit einem ultra-dünnen
Endoskop-Prototypen und der peroralen
Cholangioskopie mit einem mother-baby peroralen
Cholangioskop (MB-POC)**

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

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

vorgelegt von

Pagitz, Manuel Helmut

2022

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. J. Albert
2. Berichterstatter:	Professor Dr. C. P. Berg

Tag der Disputation	10.02.2022
---------------------	------------

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	8
<i>Studiendesign</i>	8
<i>Identifikation des Patientenkollektivs</i>	8
<i>Stratifizierung des Kollektivs</i>	9
<i>Gerätschaften</i>	9
<i>Literaturrecherche</i>	11
<i>Datenerfassung und Dokumentation</i>	11
<i>Einverständnis, Datenschutz und Ethikvotum</i>	12
<i>Definition der Zielgrößen</i>	13
<i>Einflussgrößen</i>	18
<i>Statistische Auswertungen</i>	23
3. Ergebnisse	25
<i>Beschreibung der Kohorte</i>	25
<i>Vergleich der Grundcharakteristika in Untersuchungs- und Kontrollgruppe</i>	26
<i>Machbarkeit der Untersuchung mit dem Prototypen CHF-Y0010</i>	32
<i>Öffnung und Erweiterung der Papille</i>	32
<i>Intubation der Papille oder des perkutanen Zugangs</i>	33
<i>Erreichen der Zielstruktur</i>	34
<i>Intervention</i>	34
<i>Komplikationen während der Untersuchung oder im „follow-up“</i>	37
<i>Komplikationen im stationären Aufenthalt nach der Ductoskopie</i>	37
<i>Strahlenbelastung</i>	42
<i>Klinischer Nutzen der Untersuchung mit dem Prototypen CHF-Y0010</i>	44
<i>Operative Versorgung</i>	45
<i>Verdachtsdiagnosen</i>	45
<i>Zusammenfassung</i>	49
4. Diskussion	50
<i>Publikationen zum klinischen Einsatz des CHF-Y0010</i>	50
<i>Vergleich zu den anderen Arbeiten über das CHF-Y0010 und Limitationen</i>	51
<i>Statistische Methoden</i>	54
<i>Grundcharakteristika der Gruppen</i>	54

<i>Anatomie und Indikation</i>	55
<i>Eröffnung und Erweiterung der Papille</i>	56
<i>Definiertes Ziel, erreichte Tiefe und Sichtverhältnisse</i>	57
<i>Interventionen</i>	58
<i>Durchleuchtung</i>	58
<i>Bildverbesserungsverfahren</i>	59
<i>Verdachtsdiagnosen und Histologie</i>	60
<i>Besondere Anwendungsfälle des CHF-Y0010</i>	62
<i>Sicherheit der Ductoskopie mit dem CHF-Y0010</i>	63
<i>Schlussfolgerung</i>	69
5. Zusammenfassung	71
6. Literaturverzeichnis	74
7. Erklärungen zum Eigenanteil	78
8. Veröffentlichungen	78
Anhang 1: Fallberichte aus Untersuchungen mit dem CHF-Y0010	i
<i>Patient #27, Untersuchungen #13, #32, #62 und #92:</i>	i
<i>Patient #62, Untersuchung #10:</i>	iii
<i>Patient #55, Untersuchungen #27, #29, #30 und #97:</i>	v
<i>Patient #67, Untersuchung #85:</i>	xi

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stratifizierung der Kohorte	25
Abbildung 2: Anzahl und Verteilung der Untersuchungen pro Patient	26
Abbildung 3: Durchleuchtungsparameter	44
Abbildung 4: Reevaluation der Verdachtsdiagnose "isoliertes Steinleiden"	47
Abbildung 5: Reevaluation der Verdachtsdiagnose "nicht-neoplastische Läsion"	48
Abbildung 6: Reevaluation der Verdachtsdiagnose "neoplastische Läsion"	48
Abbildung 7: Patient #27 – Adenomrasen im Bereich der Neopapille und des DHC	ii
Abbildung 8: Untersuchung #10 – Durchleuchtung bei disloziertem Stent	iv
Abbildung 9: Untersuchung #29 und #30 (Patient #55) – Durchleuchtung	vi
Abbildung 10: Untersuchung #29 (Patient #55) – Visualisierung mit Spyglass DS	vii
Abbildung 11: Untersuchung #30 (Patient #55) – Visualisierung mit CHF-Y0010	vii
Abbildung 12: Patient #55 - Schnittbildgebung der zystischen Leberläsion	viii
Abbildung 13: Untersuchung #27 (Patient #55) - Durchleuchtung und Polypektomie	ix
Abbildung 14: Untersuchung #97 – Durchleuchtung	x
Abbildung 15: Untersuchung #97 – Restpolypektomie mit dem CHF-Y0010	x
Abbildung 16: Untersuchung #85 – Durchleuchtung	xii
Abbildung 17: Untersuchung #85 – Polypektomie und Nachkontrolle	xiii

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vollantikoagulation	27
Tabelle 2: Antibiotische Therapie	28
Tabelle 3: Indikationen zur Cholangioskopie	28
Tabelle 4: Sonstige Indikationen zur Cholangioskopie	28
Tabelle 5: Untersuchungsmodalitäten bei Patienten mit postoperativem Situs	31
Tabelle 6: Vor der Untersuchung avisiertes Ziel der Cholangioskopie	31
Tabelle 7: Übersicht der deskriptiven Statistik im Gruppenvergleich	32
Tabelle 8: Art und Weite der Eröffnung oder Erweiterung der Papille	33
Tabelle 9: Fehlschlag der Cholangioskopie	35
Tabelle 10: Summe cholangioskopischer Interventionen	36
Tabelle 11: Cholangioskopisch genutzte Werkzeuge	36
Tabelle 12: Übersicht über Wiedervorstellungen ("follow-up")	37
Tabelle 13: Übersicht der Komplikationen (nach der Ductoskopie)	38
Tabelle 14: Verteilung der Verweildauer nach Cholangioskopie	38
Tabelle 15: Details zu den Komplikationen nach Ductoskopie	41
Tabelle 16: Komplikationen je durchgeführter Intervention	42
Tabelle 17: Durchleuchtungszeit und Dosisflächenprodukt	43
Tabelle 18: Verteilung der histologischen Ergebnisse	45
Tabelle 19: Klinischer Verdacht in Abhängigkeit der sequentiellen Diagnostik	46
Tabelle 20: Histologisches Ergebnis in Fällen mit klinischem Neoplasieverdacht	47

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	aquired immunodeficiency syndrome
APC	argon-plasma coagulation
BSC	best supportive care
CCI	Charlson comorbidity index (Charlson-Komorbiditätsindex)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019
CrP	C-reaktives Protein
(c)SEMS	(beschichteter) selbstexpandierender Metallstent
CT	Computertomographie
D(P)OC	direkte (per)orale Cholangioskopie
DHC	Ductus Hepato-Choledochus
dist.	Distal
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
DP	Ductus pancreaticus (=Wirsungianus)
DRC	direkte retrograde Cholangioskopie
EHL	elektrohydraulische Lithotripsie
EPBD	endoskopische papilläre Ballondilatation
EPT / EST	endoskopische Papillotomie / endoskopische Sphincterotomie
ERC(P)	endoskopisch retrograde Cholangio(pankreato)graphie
FICE	Fuji Intelligent Color Enhancement
GGT	Gamma-GT; Gamma-Glutamyl-Transferase
INR	International normalized ratio
MB-POC	Mother-baby perorale Cholangioskopie
MR(T)	Magnetresonanz(tomographie)
NBI	Narrow Band Imaging
NdYAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat (Laser)
n.s.	nicht signifikant
OPS	Operationen- und Prozedurschlüssel
PDT	photodynamische Therapie
PE	Probeexzision
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
POCS	perorale Cholangioskopie
prox.	proximal
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTC(D)	perkutane transhepatische Cholangiographie (Drainage)
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RF	Raumforderung
SD	Standardabweichung
SGD(V)S	SpyGlass™ Direct Visualization System
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (IBM)
s.u.	siehe unten

1. Einleitung

Mit der Einführung hochauflösender Endoskope rückten die klassischen radiographischen Verfahren zur Darstellung des Magendarmtraktes zunehmend in den Hintergrund. So wurde beispielsweise in vielen Fällen aus Indikationen zur Gastrographie die Indikation zur Gastroskopie. Die endoskopischen Verfahren liefern hier, neben einer häufig höheren Aussagekraft, den Vorteil ohne Strahlenbelastung auszukommen sowie die Möglichkeit zur Probengewinnung oder Intervention. Auch in der Dünndarmdiagnostik, in der die konventionellen radiographischen Verfahren wie die Dünndarmdarstellung nach Sellink gegenwärtig vorwiegend durch kernspintomographische Verfahren abgelöst wurden, spielen direkt visualisierende endoskopische Verfahren wie die Kapselendoskopie oder die Enteroskopie (Push-Verfahren, Single-Ballon, Doppelballon oder auch die Spiralenteroskopie) eine zunehmend wichtigere Rolle, letztere insbesondere bei Interventionsbedarf.

In der Visualisierung der Gallenwege und des Pankreasgangsystems ist die radiographische Darstellung, neben der MR-Tomographie (Park et al. 2004), nach wie vor die Methode der Wahl. Die Applikation des Kontrastmittels zur Röntgendarstellung erfolgt endoskopisch geführt über einen in die Gallenwege eingebrachten Katheter. Jedoch ist mit dieser endoskopisch-retrograden Cholangiographie (ERC) Technik in ca. 10 bis 20% der Fälle eine definitive Diagnose nicht zu stellen. Beispielsweise handelt es sich bei hilären Raumforderungen, die klinisch als Klatskin-Tumor verdachtsdiagnostiziert werden, in 13 bis 24% der Fälle um ein benignes Geschehen (Gerhards et al. 2001). Ferner verlaufen therapeutische Eingriffe an den Gallenwegen in etwa 10% der Fälle frustan (Mariani et al. 2019).

Eine Ductoskopie im Sinne einer Cholangioskopie oder Pankreatoskopie kommt bisher nicht als primäres Verfahren und meist nur in spezialisierten Zentren zum Einsatz, um in Fällen mit mangelnder diagnostischer Aussagekraft oder frustraner Intervention durch die direkte endoskopische Darstellung bzw. durch Intervention unter direkter endoskopischer Sicht die Diagnose zu stellen oder

die Therapie erfolgreich durchzuführen. Wahrscheinlich ist diese Vorgehensweise auch den eingeschränkten Kenntnissen in der Interpretation der Ductoskopie und in der Verfügbarkeit und Fertigkeit der Endoskopie-Teams geschuldet.

Die Durchführung einer Cholangioskopie kann je nach Zugang antegrad oder retrograd erfolgen. Für eine antegrade Darstellung der Gallenwege muss zuvor eine perkutane Fistel etabliert werden, durch die das Endoskop drahtgeführt eingebracht werden kann. Hierfür sind meist mehrere Sitzungen notwendig, in denen nach und nach mittels Seldingertechnik der Zugangsweg dilatiert wird. In den 1970ern wurden erste Gehversuche mit fiberoptischen Geräten, die für die Darstellung des Bronchial- oder Urogenitalsystems entwickelt wurden, unternommen. Größere Fallzahlen folgten in den 1980er Jahren (Gazzaniga et al. 1983). Dieser Zugangsweg kommt vor allem in Betracht, wenn der retrograde Weg nicht möglich ist und erlaubt auf Grund der kurzen Strecke in die Gallenwege in der Regel eine gute Manövrierbarkeit und einen guten Vorschub, jedoch können ggf. einzelne Äste auf Grund des Mündungswinkels nur schwer oder gar nicht eingesehen werden. Für den transkutanen Zugang ist in der Regel eine lokale Betäubung ausreichend, auf eine (Analgo-)Sedierung kann verzichtet werden, was insbesondere bei alten oder multimorbiden Patienten von Vorteil sein kann.

Eine retrograde Darstellung erfolgt peroral über die Papilla Vateri. Hierfür steht zum einen die "direkte retrograde Cholangioskopie" (DRC) oder synonym "direkte (per)orale Cholangioskopie" (D(P)OC) zur Verfügung. Durch den Gebrauch ultra-dünner Endoskope wird die direkte Intubation der Papille möglich. Die erste Beschreibung dieser Technik unter Zuhilfenahme eines prograden fiberoptischen Endoskops erfolgte durch Urakami et al. 1977. Zum andern kann die "mother-baby" Technik, welche von Kawai et al. 1976 erstmalig beschrieben wurde, genutzt werden. Hier wird ein Miniatur-Endoskop durch den Arbeitskanal eines Duodenoskops geschoben und in den Gallengang eingebracht. Diese Technik erforderte jedoch lange Zeit die Anwesenheit zweier erfahrener Untersucher, um beide Geräte zu bedienen. Neben diesem hohen

zeitlichen und personellen Aufwand führten auch die technischen Einschränkungen der Endoskope dazu, dass diese Form der Cholangioskopie keinen Einzug in die breitere klinische Praxis hielt.

Die Videoendoskopie und digitale Technik löste zunehmend fiberoptische Lösungen in der Endoskopie ab, was zu einer deutlichen Verbesserung der Bildqualität führte. Ferner wurden technische Bildverbesserungen und Methoden etabliert wie z.B. das narrow-band-imaging (NBI, Firma Olympus) bzw. technisch ähnliche Verfahren anderer Hersteller wie z.B. Fuji Intelligent Color Enhancement (FICE), welche die diagnostischen Möglichkeiten erweiterten. Fortschritte in den Bemühungen, die Gerätschaften zu miniaturisieren, schufen Platz für Arbeitskanäle sowie die Möglichkeit Wasser zu instillieren oder Gas zu insufflieren. Mother-baby Lösungen wie z.B. das Spyglass® System der Firma Boston Scientific - eingeführt im Jahr 2005 - ermöglichten es, die Cholangioskopie mit nur einem Untersucher durchzuführen.

Fiberoptische Cholangioskope bieten kleine Außendurchmesser (z.B. 2,7 mm im Falle des Polyscopes (Polydiagnost, Germany)), gefolgt von Endoskopen mit digitaler Bildverbesserung (z.B. 3,6 mm beim Spyglass® DS System) und letztlich hochauflösende ultra-dünne Videoendoskope mit Außendurchmessern von 5 bis 7 mm. Entsprechend des verwendeten Geräts ist in der Regel vor Durchführung einer retrograden Cholangioskopie eine Sphincterotomie oder – plastie (in der Regel als Ballondilatation der Papille) notwendig. Zumeist erfolgt gegenwärtig jedoch bereits eine Eröffnung der Papille im Rahmen der konventionellen ERC(P), die eine folgende Cholangioskopie indiziert.

Das Einspiegeln in die Papille ist bei den mother-baby Systemen vergleichbar mit den technischen Abläufen der therapeutischen ERCP. Bei der direkten retrograden Cholangioskopie mit antegraden Optiken können andere Erschwernisse auftreten. Die Gründe hierfür sind neben der antegraden Optik und des daher ungünstigeren Blickwinkels auf die Papille u.a. eine häufig

mangelnde Rigidität des Gerätes mit Schlingenbildung im Magen oder Duodenum. Diese Eigenschaften können auch schon vor der Kanülierung die Untersuchung erschweren oder scheitern lassen, in dem z.B. die Passage des Pylorus mit dem wenig rigiden Gerät nicht gelingt. Hier können jedoch ggf. Hilfsmittel Abhilfe schaffen: so kann ein Übertubus mit oder ohne Ballon ähnlich dem genutzten System bei der Einzel- oder Doppelballonenteroskopie eine Schlingenbildung verhindern und damit die Positionierung vor der Papille verbessern oder erst ermöglichen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit einen mittels ERC in die Gallenwege eingelegten Führungsdraht zu nutzen, um einen Ballon in den Gallenwegen zu verankern und mit diesem Widerlager ein drahtgeführtes Vorbringen des Endoskops zu unterstützen. Soll nun jedoch eine Intervention durchgeführt werden kann in manchen Fällen die notwendige Entfernung des Ballons durch den Arbeitskanal zu einer Dislokation des Cholangioskops führen. Anatomische Gegebenheiten wie ein Pancreas divisum, Divertikel oder auch ein postoperativer Situs (durch die verzogene Anatomie oder einem langen Weg zur Papille etc.) können den retrograden Zugang erschweren oder unmöglich machen.

Seit den ersten Cholangioskopen wird die Methode mit der Intention genutzt, die nicht-operative Diagnostik und Therapie in den Gallenwegen zu verbessern. Bereits 1976 wurde der Einsatz von z.B. Bürste, Biopsiezange oder Ballonkatheter beschrieben (Kawai et al. 1976), die Anwendung des NdYAG-Lasers zur Therapie intrahepatischer Steine acht Jahre später (Kouzu und Sato 1984).

Die ERC(P) geht im Vergleich zur Gastroskopie oder Koloskopie mit deutlich mehr Komplikationen einher, welche potentiell lebensbedrohlich sein können. Dies bedingt, neben der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung des Patienten, dass eine ERC(P) in Deutschland vorwiegend im stationären Bereich durchgeführt wird. Blutungskomplikationen, kardio-pulmonale Komplikationen, Cholangitiden, Perforationen und Pankreatitis stellen hier die häufigsten Komplikationen dar (Andriulli et al. 2007). Für die Cholangioskopie selbst sind

ebenfalls erhöhte Risiken beschrieben. So wird für die Häufigkeit einer Cholangitis in Zusammenhang mit einer Cholangioskopie mit bis zu 14%¹ angegeben (Sethi et al. 2011). Dies wird insbesondere für ein vulnerables Patientenkollektiv wie z.B. Patienten mit einer PSC - bei denen im klinischen Alltag jede Papillotomie streng hinterfragt, und wenn doch nötig auf ein Minimum beschränkt wird um ascendierende Infektionen zu vermeiden - besonders relevant und erfordert eine besondere Sorgfalt in der Abwägung der Indikation gegen potentielle Risiken. Analog zu anderen endoskopischen Verfahren mit erhöhtem Infektionsrisiko (z.B. eine PEG-Sondenanlage) ist für eine Cholangioskopie grundsätzlich eine periprozedurale antibiotische Therapie anzudenken (Chen et al. 2011). Blutungen und Perforationen durch die Cholangioskopie selbst sind vergleichsweise selten (Gherzi et al. 2015). Erweiterte Interventionen in den Gallenwegen, die bisher kaum möglich waren wie z.B. eine intraductale Polypektomie, werden das Risiko jedoch wahrscheinlich analog zu den Interventionen im Rahmen anderer endoskopischer Untersuchungen erhöhen. Auch mechanische Belastung (z.B. bei Dilatationen) und Applikation von Energie (z.B. bei Argon-Plasma-Koagulation (APC) oder Elektrotomie) erhöhen diese Risiken. Hier ist im Rahmen der Ductoskopie jedoch nicht nur die Intervention in den Zielgängen selbst zu berücksichtigen, sondern auch notwendige vorbereitende Interventionen wie beispielsweise eine Sphincterotomie oder Dilatation einer vorgeschalteten Stenose. Die Weite der Papillenöffnung wird in der Regel nach dem klinischen Bedarf festgelegt, bei einem Steinleiden beispielsweise angepasst an die Größe des zu entfernenden Konkrements. Ist eine Ductoskopie indiziert muss die Papillotomie ggf. großzügiger ausfallen. Ein potentiell erhöhtes Risiko für eine Blutung oder Perforation erscheint entsprechend wahrscheinlich.

Ferner muss mit einem erhöhten Risiko für eine Pankreatitis auf Grund der verschobenen Relation zwischen Gerätedurchmesser in der Papille und Weite der Papillenöffnung gerechnet werden. Daneben besteht auch das Risiko einer Aspiration (und ggf. Aspirationspneumonie) wenn größere Volumina an

¹ große Streuung in den einzelnen Publikationen

Spüllösung genutzt werden. Dies gleicht dem Risiko bei anderen endoskopischen Untersuchungen am oberen Gastrointestinaltrakt (Mutignani et al. 2020).

Als weitere schwerwiegende, lebensbedrohliche Komplikation wurden für Cholangioskopien Fälle von Luftembolien berichtet (Efthymiou et al. 2012 und Hann et al. 2018). Fallberichte gibt es ebenso für Gastro- und Coloskopien, ERCP und Endosonographien (Finsterer et al. 2010). Durch Nutzung von CO₂ an Stelle von Raumluft sollte dieses Risiko umgangen werden (Lo et al. 2016), da sich CO₂ deutlich besser in Blut löst als Stickstoff. Jedoch wurden auch unter Verwendung von CO₂ schwerwiegende Gasembolien bei Cholangioskopien beschrieben (Donepudi et al. 2013). Möglicherweise ist dies der Tatsache geschuldet, dass v.a. einige Gastroskope eine gewisse Menge an CO₂ kontinuierlich insufflieren und dadurch das applizierte Gesamtgasvolumen höher ausfällt. Hinzu kommt, dass bei einer zu kleinen Papillenöffnung das Endoskop dadurch, dass es die Öffnung komplett verlegt, einen Ausstrom des Gases in das Duodenum verhindert und damit zu hohem Gasdruck im Gallenwegsystem führt. Daher wurde teilweise empfohlen auch auf Kosten der Bildqualität Kochsalzlösung an Stelle von CO₂ zu instillieren.

Beim antegraden Zugang verschiebt sich das Risikoprofil, da statt der ERC(P)-typischen Risiken die Risiken einer PTC(D), wie Blutung, Infektion, Perforation und Pneumothorax auftreten können.

In der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart werden im Jahr ca. 40 Cholangioskopien, auch konsiliarisch für den Großraum, durchgeführt (Kennzahlen aus dem Jahr 2017). Hierfür standen als dedizierte Ductoskope im Zeitraum von 2016 bis Oktober 2018 zum einen das digitale "single-operator" Cholangioskop Spyglass DS (Boston Scientific, CE-zertifiziert; SpyGlass™ Direct Visualization System (SGD(V)S)) als mother-baby Technik, und zum anderen ein ultra-dünner Endoskop-Prototyp „CHF-Y0010“ (Olympus Europa, Hamburg, CE-zertifiziert) als direktes cholangioskopisches Verfahren zur Verfügung. Das CHF-Y0010 ist im Vergleich zu ultra-dünnen Gastroskopen

rigider und kann an der Spitze an zwei Punkten in einer Ebene abgewinkelt werden, was die Positionierung im Duodenum erleichtert. Der Prototyp stand der Abteilung von Juli 2016 bis Oktober 2018 zur Verfügung und wurde neben dem Spyglass DS im Rahmen der regulären klinischen Versorgung der Patienten zur visuellen Diagnostik sowie zur endoskopischen Behandlung von Gallenwegserkrankungen eingesetzt (makroskopische visuelle Beurteilung, gezielte Biopsien, elektrohydraulische Lithotripsie (EHL), APC, Schlingenektomie, Bergung mittels Korb).

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation von Sicherheit, technischer Machbarkeit, klinischem Erfolg und klinischem Nutzen einer direkten Ductoskopie der Gallenwege oder des Pankreasgangs (in jeglicher Indikation) mit dem Prototypen CHF-Y0010 im Vergleich zum örtlichen mother-baby Alternativverfahren (i.e. Spyglass DS) unter klinischen Realbedingungen. Die Evaluation erfolgt retrospektiv im Zeitraum von Juli 2016 bis Oktober 2018 und monozentrisch am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart.

Davon sind die primären Ziele der Sicherheitsaspekt, also Anzahl und Rate von Komplikationen (definiert als Luftembolie, Cholangitis, Pankreatitis, Blutung, Hypoxie oder maligne Herzrhythmusstörungen), die technische Machbarkeit sowie der klinische Erfolg (diagnostische Aussagekraft, Erfolg einer intendierten Intervention).

Sekundär soll der zusätzliche klinische Nutzen (z.B. Vermeiden einer OP, Validität der makroskopischen Beurteilung, ggf. Qualität der histologischen Proben) der DPOC im Vergleich mit der MB-POC evaluiert werden. Entgegen der Nomenklatur sollen auch seltene Untersuchungen mit den beiden Geräteentitäten berücksichtigt werden, die durch einen perkutan transhepatischen Zugang erfolgten.

2. Material und Methoden

Studiendesign

Untersucht wurden Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren, bei denen im Zeitraum zwischen Juli 2016 und Oktober 2018 eine Ductoskopie der Gallengänge oder des Pankreasganges am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart durchgeführt wurde (monozentrisch). Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv. Die Festlegung des Zeitraumes beruht auf dem Bereitstellungszeitraum des direkten retrograden Cholangioskop-Prototyps der Firma Olympus – CHF-Y0010. Die mit dem CHF-Y0010 durchgeführten Untersuchungen bilden die Untersuchungsgruppe. Daneben lag zur direkten retrograden Cholangioskopie noch ein ultra-dünnes Gastroskop (Olympus GIF-XP180N) vor. Die hiermit durchgeführten Untersuchungen werden der Vollständigkeit halber erfasst. Für eine Cholangioskopie in mother-baby-Technik stand das Spyglass DS Videoscope von Boston Scientific zur Verfügung und die hiermit durchgeführten Untersuchungen bilden die Kontrollgruppe. Die einzelnen Spezifikationen werden gesondert beschrieben. Die Fallzahl ergab sich aus dem retrospektiven Studiendesign und begründete sich aus der Behandlungsfrequenz am Robert-Bosch-Krankenhaus. Im Studienzeitraum erfüllten 73 Patienten mit insgesamt 97 Ductoskopien die genannten Kriterien.

Identifikation des Patientenkollektivs

Die Identifikation der betroffenen Patienten erfolgte durch Datenextraktion aus dem krankenhausinternen Dokumentationssystem durch Mitarbeiter der Abteilung für Medizincontrolling des Robert-Bosch-Krankenhauses. Anhand der OPS-Ziffern unter 1-643 „Diagnostische direkte Endoskopie der Gallenwege (ductale Endoskopie) (POCS)“ und 1-644 „Diagnostische direkte Endoskopie des Pankreasganges“ wurde eine Patientenliste generiert, die Name, Geburtsdatum, Aufnahmedatum und Fallnummer umfasst.

Auf Grund der Änderungen im OPS-Katalog von 2017 zu 2018 umfasst dies für 1-643 bis Dezember 2017 die Ziffern 1-643.0 „Mit nicht modular aufgebautem Cholangioskop“ und 1-643.1 „Mit modular aufgebautem Cholangioskop“, ab

2018 die Ziffern 1-643.2 „Cholangioskopie der Gallenwege distal der Hepatikusgabel“ und 1-643.3 „Cholangioskopie der Gallenwege proximal der Hepatikusgabel“. Für die Ziffer 1-644 „Diagnostische direkte Endoskopie des Pankreasganges“ erfolgte vor 2018 die Differenzierung in die Ziffern 1-644.0 „mit nicht modular aufgebautem Cholangioskop“ und 1-644.1 „mit modular aufgebautem Cholangioskop“.

Ein Datenabgleich erfolgte über ein separat geführtes Untersuchungsbuch welches von den verantwortlichen Pflegekräften in der Endoskopie im Rahmen des Regelbetriebs selbstständig geführt wird und neben Patientennamen, Geburtsdatum und Untersuchungsdatum auch Art und Besonderheiten der Untersuchung umfasst. Sämtliche Einträge in diesem Buch wurden im Beobachtungszeitraum einzeln mit der Liste des Medizincontrollings verglichen. In einem Fall war keine korrekte Codierung der OPS-Ziffer erfolgt und die Untersuchung somit nicht auf der Liste des Medizincontrollings erfasst gewesen.

Stratifizierung des Kollektivs

Nach Erfassung aller durchgeführten Ductoskopien erfolgt in erster Ebene die Aufteilung nach Art des verwendeten Ductoskops (ultradünnes konventionelles Endoskop, Spyglass DS oder CHF-Y0010). In zweiter Ebene erfolgt die Stratifizierung nach dem Zugangsweg (peroral oder perkutan) und in dritter Ebene nach dem Zielorgan (Gallenwege oder Pankreasgang). Die Stratifizierung erfolgt auf Untersuchungsebene. Entsprechend ist auf Patientenebene zu erfassen, ob Patienten mehrfach untersucht wurden. In diesen Fällen wird ferner erfasst ob die Untersuchungen sequentiell mit demselben Gerät durchgeführt wurden oder ein (oder mehrere) Gerätewechsel (in einer Untersuchung oder sequentiell) stattfanden.

Gerätschaften

Am Robert-Bosch-Krankenhaus wurden für Cholangioskopien im definierten Zeitraum drei Gerätschaften verwendet. Zum einen ein ultra-dünnes Gastroskop der Firma Olympus (GIF-XP180N) mit einem Außendurchmesser von 5,5 mm und einem Arbeitskanal von 2mm. Das Gastroskop ist kommerziell

erhältlich und weitläufig verfügbar und wird von einem Untersucher in gewohnter Handhabung eines Gastroskops (mit zwei Freiheitsgraden an der Spitze – rechts/links und hoch/runter) bedient. Es liefert ein hochauflösendes videoendoskopisches Bild und bietet die Möglichkeit sowohl CO₂ als auch Kochsalz zu insufflieren. Nachteilig ist, dass in vielen Fällen für die Intubation der Papille oder zum Vorschub in den Gallenwegen häufig ein Hilfsmittel (z.B. ein Ballon) nötig ist (Xu und Kahaleh 2016).

Daneben stand im Untersuchungszeitraum für die DOC ein Prototyp der Firma Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan (CHF-Y0010) zur Verfügung. Dieser hat eine Arbeitslänge von 133 cm, einen Außendurchmesser von 5,2 mm (distales Ende 4,9 mm), zwei Arbeitskanäle (mit 2,2 mm und 0,8 mm) und wird von einem Untersucher bedient. Es unterscheidet sich in der Handhabung von einem Gastroskop insofern, dass die Spitze nur einen Freiheitsgrad bietet, diesen jedoch an zwei Stellen (distal 200° hoch/100° runter; proximal 90° hoch/runter). Dies ermöglicht es, sich im Duodenum abstützen zu können um die Intubation der Papille und ggf. auch den intraductalen Vorschub zu vereinfachen. Insgesamt ist das CHF-Y0100 rigider als das ultra-dünne Gastroskop. Es liefert ein antegrades, hochauflösendes videoendoskopisches Bild und verfügt über die Möglichkeit der virtuellen Chromoendoskopie mittels NBI. Es ist möglich Kochsalzlösung oder CO₂ zu insufflieren. Der Prototyp insuffliert nur bei Knopfdruck, es erfolgt anders als bei Gastroskopen keine dauerhafte basale Insufflation. Daten zur Sicherheit und Machbarkeit mit diesem Prototyp wurden bereits publiziert (Beyna et al. 2016).

Als mother-baby-Lösung wird am Robert-Bosch-Krankenhaus das Spyglass DS System von Boston Scientific genutzt, welches trotz des mother-baby-Designs die Bedienung durch einen Untersucher ermöglicht. Es hat einen Außendurchmesser von 3,6 mm und einen Arbeitskanal von 1,2 mm für den eine passende proprietäre Biopsiezange erhältlich ist. Trotz digital aufgewerteter Auflösung zeigt sich in manchen Situationen ein störender Lichtkegel. Es besteht die Möglichkeit Kochsalzlösung zu instillieren, die Insufflation von CO₂ ist nicht möglich. Die Spitze hat vier Freiheitsgrade

(rechts/links und aufwärts/abwärts). Das SpyGlass DS wird als Einmalprodukt vertrieben und kann nicht wiederaufbereitet und erneut verwendet werden.

Die Untersuchungen werden regelhaft unter Sedierung mit Propofol (in einzelnen Ausnahmen additiv Midazolam) in Linksseitenlage oder Bauchlage durchgeführt.

Literaturrecherche

Im Vorfeld wurden für die Fragestellung relevante Ziel- und Einflussgrößen festgelegt. Diese ergaben sich zum einen aus alltäglichem medizinischem Wissen und eigener klinischer Erfahrung (wie z.B. mögliche Komplikationen im Rahmen der Endoskopie) zum anderen aus der bisher zur Ductoskopie publizierten Literatur. Hierfür erfolgte eine Literaturrecherche unter Nutzung von PubMed (Medline) sowie der Cochrane Library (CENTRAL). Die Suche in PubMed nach den Stichworten „cholangioscopy“, „ductoscopy“, „pancreaticoscopy“, „pancreatocopy“ in jeweils logischer „oder“ Verknüpfung ergab im gesamten Datenbankzeitraum 1168 Treffer (Stand 16.10.2018). Ausgeschlossen wurden Publikationen, welche sich nicht den Gallen- oder Pankreasgängen widmen (z.B. Ductoskopie der Mamma), ausschließlich intraoperative Ductoskopien oder vorwiegender Zugang über eingelegten „T-tube“, Cholecystoskopien oder Untersuchungen an Tiermodellen. Publikationen ohne Abstract oder Publikationen in Fremdsprachen (außer Englisch) ohne hinreichenden deutschen oder englischen Abstract sowie Artikel die nicht elektronisch verfügbar und gleichzeitig älter als 20 Jahre waren wurden ebenfalls ausgeschlossen. Technische vergleichende Untersuchungen hinsichtlich verschiedener Endoskope (diese lagen v.a. in Vergleichen hinsichtlich der Bildqualität vor) wurden auch ausgeschlossen. Einzelfallberichte in denen im Rahmen der klinischen Abklärung auch eine Ductoskopie erfolgte wurden gesichtet aber nicht systematisch erfasst.

Datenerfassung und Dokumentation

Alle auszuwertenden Parameter wurden ausschließlich durch den Autor pro Patient und durchgeführter Ductoskopie aus dem hausinternen Klinikinformationssystem (GapIT der Firma ISoft bis Juni 2017 sowie ab Juli

2017 iMedOne der deutschen Telekom) bzw. dem digitalen Archiv (Soarian Health Archive der Firma Siemens) und dem endoskopischen Befunddokumentationssystem (Viewpoint der Firma GE Healthcare) in eine vorgefertigte SPSS-Maske eingegeben. Nach Eingabe der Daten wurde die vom Medizincontrolling bereitgestellte Liste gelöscht, die endgültige SPSS-Datei verbleibt zu jeder Zeit im Computersystem des Robert-Bosch-Krankenhauses und ist durch ein nur dem Autor und dem Doktorvater bekanntes Passwort geschützt.

Als nächster Schritt erhielt jeder Patient und jede Ductoskopie eine fortlaufende Kennzahl als numerische Pseudonymisierung. Nach Fertigstellung der durch den Autor vorgenommenen Datenerfassung erfolgte eine systematische Plausibilitätskontrolle der Daten und wenn möglich ein Abgleich mit weiteren dokumentierten Daten (z.B. Sichtung der Bilddokumentation zusätzlich zum schriftlichen Befund).

Danach wurden bei vollständiger numerischer Pseudonymisierung alle Vor- und Zunahmen der Patienten sowie das Geburtsdatum aus der Datenbank entfernt. Lediglich das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung (in Jahren) wurde verwendet.

Einverständnis, Datenschutz und Ethikvotum

Es erfolgte keine gesonderte Aufklärung oder das Einholen einer Einwilligung der eingeschlossenen Patienten, konform zu §27 BDSG-Anpassungsgesetz, bei Auswertung anonymisierter Daten und der Gefahr eines Selektionsfehlers auf Grund der teilweise Schwere der Grunderkrankung (und somit im Längsschnitt einiger zu erwartender Todesfälle) und Generierung von Sicherheitsdaten (hier v.a. die Erfassung der Komplikationsraten), da die Verarbeitung zu wissenschaftlichen Zwecken erforderlich ist und die Interessen des Studienleiters an der Verarbeitung die Interessen der betroffenen Person an einem Ausschluss der Verarbeitung erheblich überwiegen.

Es erfolgte und erfolgt zu keinem Zeitpunkt eine Weitergabe der persönlichen Daten an Dritte. Die Daten wurden ausschließlich an Endgeräten innerhalb des Robert-Bosch-Krankenhauses erhoben und ausgewertet. Die nicht

anonymisierten Daten wurden ausschließlich durch den Autor bearbeitet. Dieser unterliegt nach §15 Absatz 3 der Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte in Baden-Württemberg den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen. Im Anschluss an die Datenerfassung wurde an einem separaten Ort eine Liste zur Zuordnung der pseudonymisierten Daten zu einzelnen Patienten passwortgeschützt (nur dem Autor und dem Doktorvater bekannt) aufbewahrt. Diese Zuordnungsliste wurde nach der Fertigstellung dieser Arbeit gelöscht.

Ein positives Votum der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen liegt vor (Referenznummer 842/2018BO2). Daneben wurde diese Arbeit unter DRKS00015905 im Deutschen Register klinischer Studien erfasst.

Definition der Zielgrößen

Sicherheitsaspekte

Zur Beurteilung der Sicherheit der Ductoskopie sollen Anzahl und Rate von Komplikationen in Zusammenhang zur Untersuchung erfasst werden. Grundsätzlich können Komplikationen unmittelbar während der Untersuchung auftreten (wie z.B. eine spritzende Blutung nach Sphincterotomie) oder sich erst im zeitlichen Verlauf klinisch darstellen (wie z.B. eine post-ERCP Pankreatitis). Vorkommnisse während der Untersuchung oder in der akuten Nachbeobachtungs-/Aufwachphase werden in der täglichen Praxis zum einen im Befundbericht oder Sedierungsprotokoll systematisch erfasst. Als ergänzende Quelle erfolgt ein Abgleich mit einer separaten, von der Endoskopiepflege verwalteten Buchführung über Komplikationen im Rahmen der Endoskopie. Zur Erfassung erst im zeitlichen Verlauf aufgetretener Komplikationen werden der Entlassbrief (insbesondere die Epikrise) und bei Bedarf die klinischen Verlaufsdokumentationen während des stationären Aufenthaltes in der elektronischen Patientenakte ausgewertet, da auch hier eine systematische Erfassung und Dokumentation erfolgt. Liegen Verlaufsdaten nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt, in dem die Untersuchung stattfand, vor (z.B. durch eine ambulante oder stationäre Wiedervorstellung

oder Vorliegen eines Berichts aus einer externen Klinik oder Praxis) werden diese ebenfalls berücksichtigt.

Im Rahmen der täglichen klinischen Praxis sind potentielle Komplikationen der ERCP jedem Untersucher präsent. Diese werden auch grundsätzlich im Rahmen der Aufklärung des Patienten zu besagtem Eingriff benannt und risikostratifiziert. Daneben sind bei der Ductoskopie weitere potentiell letale Komplikationen wie Gasembolien und maligne Herzrhythmusstörungen beschrieben worden (Albert et al. 2011; Bisceglia et al. 2009; Brauer und Shah 2014; Hann et al. 2018; Shah 2015).

Entsprechend soll für jede Untersuchung dichotom festgehalten werden ob im jeweiligen Zeitraum (1. während bzw. unmittelbar nach der Untersuchung, 2. im weiteren stationären Verlauf bis zur Entlassung oder 3. sofern vorhanden bis zur Wiedervorstellung) Komplikationen aufgetreten sind, die möglicherweise in Zusammenhang zur Ductoskopie stehen. Explizit erfasst werden:

- Luft- /Gasembolie
- Cholangitis
- Pankreatitis
- Blutung
- Hypoxie
- maligne Herzrhythmusstörungen

Da vor allem milde oder rasch reversible Symptome Ausdruck vieler Differentialdiagnosen sein können und – sofern keine klinische Verschlechterung eintritt – häufig auch konsequenzlos bleiben, sollen die potentiell mit Komplikationen der Untersuchung assoziierten Symptome „Schmerzen“, „Schüttelfrost“ und „Fieber“ ebenfalls erfasst werden um eine konservative Schätzung im Hinblick auf die Sicherheitsaspekte zu ermöglichen. Auch die im Rahmen der ERC(P) notwendige Anwendung ionisierender Strahlung ist ein Sicherheitsaspekt. Daten zum Dosisflächenprodukt und der Durchleuchtungszeit der jeweiligen Untersuchungen werden erfasst (siehe unten unter „Einflussgrößen“). Da eine Durchleuchtung jedoch nicht essentieller

Bestandteil der Ductoskopie selbst ist, werden die entsprechenden Parameter nicht als Zielgröße definiert.

Technische Machbarkeit

Eine technisch machbare Untersuchung beinhaltet eine erfolgreiche Intubation der Papille (oder des perkutanen Zugangs) und ein Vorspiegeln bis zur geplanten Zielstruktur unter ausreichend guter Sicht. Ist eine Intervention intendiert muss diese technisch durchführbar sein. Hierfür können zusätzliche Hilfsmittel verwendet werden.

Entsprechend werden diese Schritte anhand des Befundberichts dichotomisiert erfasst: Gelingen der Intubation; Erreichen der avisierten Zielstruktur unter ausreichender Sicht; technische Durchführbarkeit einer Intervention; Notwendigkeit von Hilfsmitteln.

Im Gegensatz zu standardisierten Untersuchungsprozessen wie beispielsweise der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, in welcher regelhaft ein Vorspiegeln bis zum pars descendens duodeni erfolgt, ist auf Grund der anatomischen und technischen Besonderheiten ein standardmäßiges Vorspiegeln in den Gallenwegen bis weit proximal häufig weder nötig noch möglich. Entsprechend wird aus der dokumentierten Indikation zur Ductoskopie und wenn dort nicht klar ersichtlich aus den Vorbefunden (ERCP, Schnittbildgebung etc.) die klinisch intendierte Zielstruktur erfasst (z.B. Höhe der zu evaluierenden Striktur, Lokalisation von Konkrementen etc.).

Eine Übersicht zu vorhandenen Techniken und Hilfsmitteln um die Intubation und den Vorschub zu ermöglichen wurde beispielsweise von Itoi et al. 2011 publiziert, die neben dem direkten Einführen des Endoskops ohne Hilfsmittel den Führungsdraht, den ballonassistierten Übertubus, den Okklusionsballon und den intraductalen Ankerballon benennen.

Zur detaillierteren Beurteilung der technischen Aspekte wurde in früheren Evaluationen direkter Ductoskopien (z.B. Beyna et al. 2016) die Beurteilung von Sicht, Vorschub und Kontrollierbarkeit in den Gallen- oder Pankreasgängen erhoben. Die ausgewerteten Untersuchungsbefunde benennen zwar ein Fehlen dieser Punkte (z.B. eingeschränkte oder unmögliche Sicht, kein Vorschub etc.),

eine Quantifizierung der Qualität dieser Punkte erfolgt in der Regel nicht, sofern sie für die klinische Fragestellung ausreichend waren. Eine prospektive Datenerfassung kann diese Aspekte differenzierter betrachten.

Eine Intervention wird definiert als jegliche ductoskopisch intendierte Manipulation an einer Zielstruktur, die über notwendige Maßnahmen zur Sicherstellung eines adäquaten Vorschubs oder einer hinreichenden Visualisierung (z.B. Ankerballon, Spülung) hinausgeht. Es soll erfasst werden, ob eine intendierte Intervention technisch erfolgreich war, beispielsweise ob eine Zangenbiopsie aus der gewünschten Stelle entnommen werden konnte (nicht jedoch die diagnostische Aussagekraft der Biopsie).

Mögliche ductoskopische therapeutische Interventionen ergeben sich zum einen aus klinischer Erfahrung und der Notwendigkeit vor Ort, zum anderen finden sich in der Literatur, z.B. für die DOC von Moon et al. 2011, Auflistungen möglicher ductoskopischer therapeutischer Interventionen. Diese umfassen Laser- und elektrohydraulische Lithotripsie, Tumorablation mittels APC, photodynamische Therapie (PDT), Extraktion von Steinen oder migrierten Stents, selektive Führungsdrahtpositionierung, die Einlage nasobiliärer Drainagen sowie Stentplatzierung und Resektionstechniken (mittels Schlinge oder als „hot biopsy“). Ein Laser kam im Zentrum nicht zum Einsatz, Patienten mit PDT erhielten zwar häufig im Voraus eine Cholangioskopie, jedoch wurde die PDT selbst separat konventionell durchgeführt, andere brachytherapeutische Maßnahmen werden im Zentrum nicht durchgeführt. Die Einlage nasobiliärer Drainagen erfolgte durchgehend konventionell und nicht cholangioskopisch.

Auf Grund der betriebsorganisatorischen Gegebenheiten des Zentrums standen nicht regelhaft für das Spyglass DS nutzbare Biopsiezangen (z.B. „SpyBite“) zur Verfügung. Entsprechend erfolgten die meisten Biopsien bei Patienten die mittels Spyglass DS untersucht wurden konventionell fluoroskopisch nach vorheriger ductoskopischer Festlegung der Lokalisation. Dieser cholangioskopisch definierten und fluoroskopisch gesteuerten Biopsien der mittels Spyglass DS untersuchten Gruppe werden als Intervention erfasst, während alle anderen Interventionen die konventionell endoskopisch erfolgten

(z.B. Stenteinlage, Schlingenabtragung der Papille über das Gastro- oder Duodenoskop) nicht als Intervention im Rahmen dieser Arbeit gewertet wurden.

Klinischer Erfolg und Nutzen

Im Gegensatz zum technischen Erfolg ist die Erfassung des klinischen Erfolges naturgemäß weniger scharf abgrenzbar. Neben Sicherheit und technischem Erfolg muss die Methode auch einen Mehrwert im Vergleich zum bisherigen Goldstandard bieten, welcher auch nicht klinisch sein kann. Als Beispiel seien hier gesundheitsökonomische Überlegungen genannt, die durch Senkung der Untersuchungskosten einen Mehrwert generieren. Hierauf wird in dieser Arbeit jedoch nicht eingegangen. Vielmehr soll untersucht werden, ob die Ductoskopie einen klinischen Mehrwert für den einzelnen Patienten erbringen kann. Hier spielen zum einen die separat betrachteten Sicherheitsaspekte hinein (eine niedrigere Komplikationsrate wäre ein relevanter Mehrwert im Vergleich zum Goldstandard), zum anderen aber auch die Frage, ob die diagnostische Ausbeute verbessert werden kann, ob therapeutische Ansätze besser oder überhaupt erst verfolgt werden können und ob beispielsweise eine operative Versorgung vermieden werden kann.

Zur Beurteilung der diagnostischen Ausbeute wird erfasst, ob eine Histologiegewinnung im Rahmen der Untersuchung erfolgte (ja/nein), die Modalität der Histologiegewinnung (unter Sicht, fluoroskopisch, kombiniert), das histologische Ergebnis sowie ggf. eine Reevaluation des Ergebnisses im klinischen Verlauf.

Da insbesondere bei Malignitätsverdacht in den Gallenwegen die diagnostische Ausbeute vergleichsweise schlecht ist haben sich viele Autoren der Fragestellung angenommen welche Möglichkeiten zur Verbesserung der Diagnostik sinnhaft sind (Sun et al. 2018 und Tabibian et al. 2015). Untersucht wurden in der Literatur neben den konventionell fluoroskopisch gesteuerten Biopsien unter anderem Biopsien unter ductoskopischer Sicht (Iqbal und Stevens 2009 und Navaneethan et al. 2015), endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktionen (Sadeghi et al. 2016) – auch intraductal, sowie

Bildverbesserungssysteme (Ishida et al. 2015) mit Chromoendoskopie, konfokaler Endomikroskopie und optischer Koheränztomographie.

Auf Grund der eingeschränkten diagnostischen Ausbeute ist die klinische Einschätzung, die beispielsweise trotz fehlendem histologischen Malignitätsnachweis weiterhin von einer Malignität ausgeht, häufig divergent zu den objektivierbaren Befunden. Entsprechend wird die klinische (Verdachts-) Diagnose vor der Ductoskopie, nach Vorliegen des makroskopischen Befundes, der Histologie und falls möglich zum Zeitpunkt der Nachbeurteilung (definiert wie für die Erfassung von Komplikationen als stationäre oder ambulante Wiedervorstellung oder aussagekräftige Korrespondenz außerhalb des Aufenthaltes in dem die Untersuchung stattfand) erfasst. Hierfür werden die formulierten (Verdachts-)Diagnosen oder konkreten Fragestellungen aus Aufnahmebefund, Indikationsstellung, Ductoskopiebefund und Entlassbrief genutzt. Des Weiteren soll die Zeit zwischen der Untersuchung und der Nachbeurteilung ermittelt werden.

Neben der Histologiegewinnung und visuellen Diagnostik wird erfasst, ob eine additive Ductoskopie insofern klinisch erfolgreich war, dass ein vorliegendes klinisches Problem nicht mit konventionellen endoskopischen Methoden jedoch ductoskopisch z.B. anstelle eines operativen Eingriffes lösbar war – bei inkarzerierten Steinen, nicht stillbaren Blutungen, der Bergung von Fremdkörpern, Raumforderungen et cetera. Auf Grund der Heterogenität dieser Problematiken werden im Anhang ausführliche Fallberichte hinterlegt und klinisch bewertet. Ebenfalls wird erfasst, ob sich aus der Ductoskopie heraus eine Indikation zur operativen Diagnostik oder Therapie ergibt.

Einflussgrößen

Als mögliche Einflussgrößen werden soziodemographische, klinische, laborchemische und untersuchungsassoziierte Daten erfasst. Erstere beinhalten das Alter in Jahren (errechnet als Differenz zwischen erfasstem Untersuchungsdatum und Geburtsdatum) sowie das Geschlecht (in dieser Kohorte in den Ausprägungen „männlich“ und „weiblich“).

Charlson Comorbidity-Index (CCI)

Zur Erfassung und Gewichtung der Komorbiditäten wird der CCI genutzt. Dieser Index war zur Klassifikation prognostischer Komorbidität in longitudinalen Studien von Charlson et al. 1987 entwickelt und validiert worden. Weitere Validierung in anderen Kohorten erfolgte z.B. durch Quan et al. 2011 oder Radovanovic et al. 2014. Auf Grund des Alters des Index wird insbesondere die starke Gewichtung des AIDS als überholt diskutiert (Zavascki und Fuchs 2007), jedoch wird der Score, ggf. auch modifiziert, bis heute genutzt, zuletzt auch im Rahmen wissenschaftlicher Arbeiten zur COVID-19 Pandemie (Christensen et al. 2020).

Für die Berechnung dienen die bekannten Diagnosen im Aufenthalt der Ductoskopie, wie sie im Anamnesebogen oder im Entlassbrief (bzw. vergleichbaren Dokument) hinterlegt wurden. Der CCI setzt sich wie folgt zusammen:

Mit je einem Punkt gewichtet werden:

- Myokardinfarkt
- kongestive Herzinsuffizienz
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (oder unbehandelte große Aortenaneurysmata)
- Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke mit allenfalls leichtgradigen Residuen
- Demenz
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- peptische Ulzera oder Ulkusblutung
- chronische Hepatitis oder Leberzirrhose ohne portale Hypertension
- unkomplizierter Diabetes mellitus

Mit je zwei Punkten gewichtet werden:

- Diabetes mellitus mit Endorganschäden
- Hemiplegie
- Moderate (definiert als Kreatinin >3mg/dl) bis schwere Niereninsuffizienz
- solides Tumorleiden ohne Fernmetastasen

- Leukämie
- Lymphome

Eine moderat bis schwere Lebererkrankung (definiert ab Vorhandensein einer portalen Hypertension oder stattgehabten Varizenblutung) wird mit drei Punkten gewichtet.

Mit jeweils sechs Punkten werden gewichtet:

- solide Tumorleiden mit Fernmetastasen
- AIDS

Wird der CCI zur Prädiktion des Zehn-Jahres-Überleben genutzt werden Punkte für das Alter vergeben. Da in der Studienpopulation das Alter separat erfasst wird und keine Langzeitprognose intendiert ist, geht das Alter in dieser Arbeit nicht in den Summenscore ein.

Anatomie

Anatomische Besonderheiten die potentiell eine Auswirkung auf den technischen Erfolg der Untersuchung haben können werden erfasst. Als Grundlage dienen der endoskopische Befund (ggf. auch der vorausgehenden Endoskopien) sowie die Diagnosen im Entlassbrief. Hinsichtlich der Intubation der Papille sind hier insbesondere das Vorliegen eines Kaskadenmagens, eines immobilen proximalen Duodenum, einer Duodenalstenose und eines juxtapapillären Divertikels zu beachten. Für den Vorschub in den Gängen wird neben dem Vorliegen einer relevanten Striktur sowie die minimale Gangweite im Strikturbereich auch die reguläre Weite des zu untersuchenden Gangsystems (Durchmesser des Ductus hepatocholedchus oder des Ductus Pankreaticus (DP)) erfasst. Bei perkutanem Zugangsweg und fehlenden Angaben oder fehlender fluoroskopischer Darstellung des Gangsystems wird stattdessen die Weite des perkutanen Zugangs erfasst. Das Vorliegen eines postoperativen Situs wird mit einer genaueren Beschreibung (z.B. Vorhandensein einer biliodigestiven Anastomose) erfasst.

Antikoagulation

Es wurde erhoben, welche Patienten regulär mit Medikamenten zur therapeutischen Antikoagulation behandelt wurden, unabhängig davon ob eine Therapiepause erfolgte oder nicht. In der Regel werden diese Pharmaka in der klinischen Routine vor endoskopischen Eingriffen mit potentiellm Blutungsrisiko, wenn vertretbar, pausiert. Ob die entsprechende Medikation pausiert wurde und ggf. über welchem Zeitraum kann den vorhandenen Daten nicht zuverlässig entnommen werden, insbesondere wenn bereits häuslich pausiert wurde. Die Erfassung erfolgt unterteilt in die Gruppen Heparin, Vitamin-K-Antagonisten (in Deutschland in der Regel Phenprocoumon/Marcumar) und direkte orale Antikoagulantien (DOAK) wie beispielsweise Apixaban oder Rivaroxaban.

Antibiotische Therapie

Ob die Patienten bis zur Untersuchung, zur bzw. während der Untersuchung oder unmittelbar danach eine antibiotische Therapie erhielten wurde mit Hilfe der endoskopischen Befunddokumentation, des Sedierungsprotokolls und unter Beachtung des Medikationsprofils der elektronischen Patientenkurve erfasst. Dazu soll die Gruppierung nach verwendeter Substanzklasse erfasst werden.

Laborparameter

Als weitere Einflussfaktoren sollen Laborparameter betrachtet werden. Insbesondere werden die globalen Gerinnungsmarker (INR, PTT und Thrombozyten), Entzündungszeichen (Leukozyten, CrP), Cholestaseparameter (Gamma-GT, Bilirubin) sowie die Hämoglobinkonzentration erfasst. Im Rahmen der klinischen Routine erfolgt unmittelbar vor jedem endoskopischen Eingriff neben der Kontrolle ob eine korrekte Einwilligung zum Eingriff vorliegt auch die Sichtung v.a. der globalen Gerinnungsmarker. Diese müssen nicht zwingend vom Tag der Untersuchung, jedoch hinreichend aktuell sein. Entsprechend werden die für die jeweilige Untersuchung aktuellsten Parameter erfasst.

Indikation zur Ductoskopie

Ausgehend von den Angaben bzgl. der Indikation zur Cholangioskopie im endoskopischen Befund (ggf. auch der separaten ERCP) und ergänzt durch Zusammenschau mit der Untersuchungsanforderung und der Epikrise im Entlassbrief wird die vordringliche Indikation zur Cholangioskopie kategorial erfasst: unklare Stenose bzw. Raumforderung, Papillenadenom (mit der Frage nach intraduktalem Adenomwachstum), Steinleiden und Sonstiges. Die Kategorie „Steinleiden“ wird zum einen in „(V.a.) Konkrement“ unterteilt. Hier sind die Untersuchungen erfasst, in denen eine ductoskopische Steinextraktion intendiert ist bzw. in anderen Untersuchungen ein Konkrement vermutet wird aber nicht entfernt oder gesichert werden konnte. Zum anderen wird in „Ausschluss (Rest-)steine“ unterteilt. Hier sind Untersuchungen erfasst, in denen eine Steinfreiheit postuliert wird, aber auf Grund der klinischen Konstellation eine erhöhte diagnostische Sicherheit angestrebt wird z.B. bei rasch rezidivierenden Verläufen oder bei postoperativen Fragestellungen.

Öffnung und Erweiterung der Papille

In der Regel gehen Ductoskopien eine oder mehrere ERC(P)s voraus in denen ggf. bereits eine elektrische Papillotomie oder Ballondilatation erfolgte. Erfasst wird, ob im Rahmen der Untersuchung, in der die Ductoskopie erfolgt, oder in einer explizit zur Vorbereitung der Ductoskopie separat durchgeführten Untersuchung eine Öffnung der Papille (einschließlich Erweiterungspapillotomien oder Nachdilatationen) durchgeführt werden musste. Die Erfassung der Weite erfolgt über die dokumentierte Abschätzung der Schnittlänge im Befundbericht oder über den Durchmesser des verwendeten Ballons.

Verweildauer

Für jede Untersuchung wird die Gesamtverweildauer im stationären Aufenthalt sowie die postinterventionelle Behandlung mit Verweildauer nach der Ductoskopie erfasst.

Strahlenbelastung

Für jede Untersuchung wird die Durchleuchtungsdauer und das Dosisflächenprodukt erfasst. Diese sind regelhaft im Untersuchungsbefund und auf dem Bildserver der Durchleuchtungsanlage hinterlegt. Zusätzlich erfolgt durch die Endoskopiepflege eine analoge Buchführung. Auf Grund der vorliegenden Dokumentationsmodalität kann dies bei einzeln durchgeführter ERC(P) und Ductoskopie oder einem Gerätewechsel innerhalb einer Untersuchung nur für die Gesamtuntersuchung erfasst werden. Bei einem Gerätewechsel wird deshalb für beide Geräte die volle Durchleuchtungsdauer und das volle Dosisflächenprodukt erfasst. Ab 2018 stand eine modernere Anlage zur Verfügung die für nahezu alle Untersuchungen genutzt wurde.

Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung der anonymisierten Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Washington DC, USA) und SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Subscription Version, IBM). Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt.

Die deskriptiven univariaten Analysen erfolgten je nach Datenart über Häufigkeitstabellen mit Erfassung der absoluten und relativen Häufigkeit bei dichotomen, kategorialen bzw. ordinalskalierten Daten, für intervallskalierte Daten wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum errechnet. Mittels des Shapiro-Wilk- und des Kolmogorow-Smirnow-Tests wurde bei intervallskalierten Variablen auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet – bei inkonklusiven oder grenzwertigen Ergebnissen erfolgte eine Kontrolle mittels Histogramm und Q-Q-Diagramm.

Um Unterschiede in den Häufigkeiten der abhängigen Variablen zwischen den beiden Gruppen (Spyglass DS und CHF-Y0010) auf Signifikanz zu prüfen, wurde für kategoriale, nominalskalierte Variablen mit unabhängigen Messungen der Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit angewandt, wenn eine Stichprobengröße >50 vorlag. Der exakte Test nach Fisher wurde bei

Stichproben <20 sowie bei erwarteten Zellhäufigkeiten >1 und <5 eingesetzt, die Korrektur nach Yates kam bei Stichproben zwischen 20 und 50 sowie im Fall, dass der Freiheitsgrad des Chi²-Tests 1 (klassische Vier-Feldertafel) beträgt, zum Einsatz. Zur Verbesserung der Testqualität erfolgte – wenn inhaltlich sinnvoll – das Pooling von Unterkategorien z.B. im Fall der Variable „avisierter Zielstruktur“ wurden die intrahepatischen Gallenwege zusammengefasst und nicht nach rechts und links differenziert. Bei der Variable „histologisches Ergebnis“ wurde in neoplastisch und nicht-neoplastisch dichotomisiert.

Um Unterschiede in der zentralen Tendenz bzw. den Mittelwerten zwischen den Untersuchungsgruppen und den abhängigen Variablen zu untersuchen wurde für intervallskalierte, normalverteilte Variablen mit unabhängigen Messungen zunächst auf Homogenität der Varianzen mittels Levene-Test geprüft und anschließend ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Bei Varianzheterogenität wurde eine Welch-Korrektur angewandt.

Ordinal- oder intervallskalierte Variablen ohne Normalverteilung wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. In Einzelfällen wurde zur visuellen Kontrolle insbesondere bei relevanten Ausreißern (z.B. bei der Durchleuchtungsdauer oder dem Dosisflächenprodukt) ein Box-Plot erstellt.

Die Auswertung erfolgte auf Eingriffs- und nicht auf Patientenebene. Ein Gerätewechsel (und somit Wechsel der Untersuchungsgruppe) innerhalb einer Untersuchung wurde als zwei getrennte Eingriffe gewertet.

Für spezielle Interventionen wurde jeweils ein Fallbericht erstellt, der Indikation, Durchführung und klinische Konsequenzen aufzeigt und ggf. Bildmaterial zur Erläuterung enthält.

3. Ergebnisse

Beschreibung der Kohorte

Im Zeitraum vom 20.07.2016 bis zum 16.10.2018 wurden am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart insgesamt 97 Ductoskopien der Gallenwege oder des Pankreasganges an 73 Patienten durchgeführt.

Die Untersuchungsgruppe bilden die mittels des Prototypen CHF-Y0010 erfolgten 39 Untersuchungen (davon eine Pankreatoskopie, zwei Untersuchungen mit perkutanem Zugang). Die Kontrollgruppe bilden die 57 Untersuchungen, die mittels Spyglass DS erfolgten (davon sechs Pankreatoskopien und drei Untersuchungen mit perkutanem Zugang). Daneben erfolgte im Observationszeitraum eine Untersuchung (der Gallenwege) mit einem ultradünnen Gastroskop. Die Stratifizierung der 97 durchgeführten Ductoskopien ist in Abbildung 1 visualisiert.

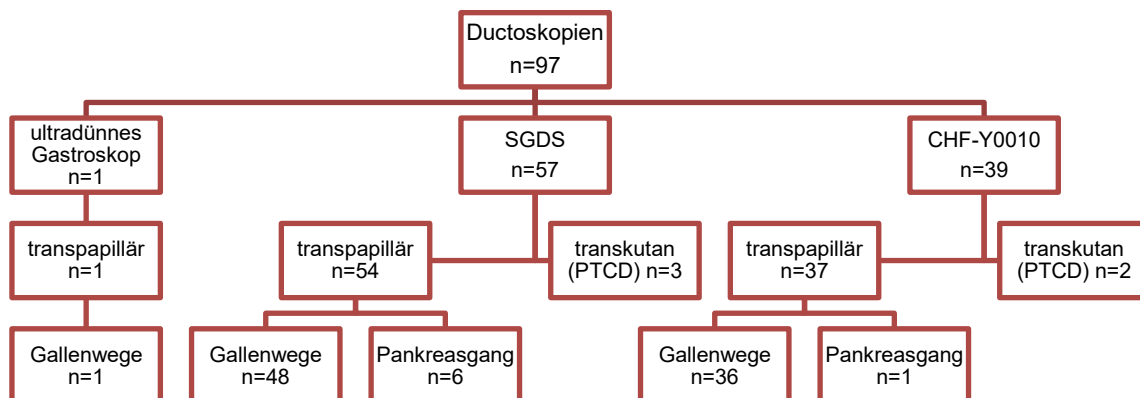


Abbildung 1: Stratifizierung der Kohorte

Erste Ebene - verwendetes Gerät; zweite Ebene – Zugangsweg; dritte Ebene – Zielorgan
Zweite Spalte – Kontrollgruppe (Untersuchungen mit dem SGDS), dritte Spalte Untersuchungsgruppe (Untersuchungen mit dem CHF-Y0010)

Die Mehrzahl der Patienten (n=57) hatten eine einzelne Cholangioskopie: 23 mittels CHF-Y0010 und 34 mittels Spyglass DS. Die Übrigen hatten mehrere sequentielle Untersuchungen oder einen Gerätewechsel in einer Untersuchung (dann entsprechend als zwei Untersuchungen erfasst). Dies ist in Abbildung 2 dargestellt.

Der einzeitige Gerätewechsel von CHF-Y0010 auf Spyglass DS erfolgte bei frustraner Intubation der Papille auf Grund einer „verzogenen“ duodenalen Anatomie.

Der Wechsel von Spyglass DS auf CHF-Y0010 erfolgte bei unzureichender Detailauflösung des Bildes.

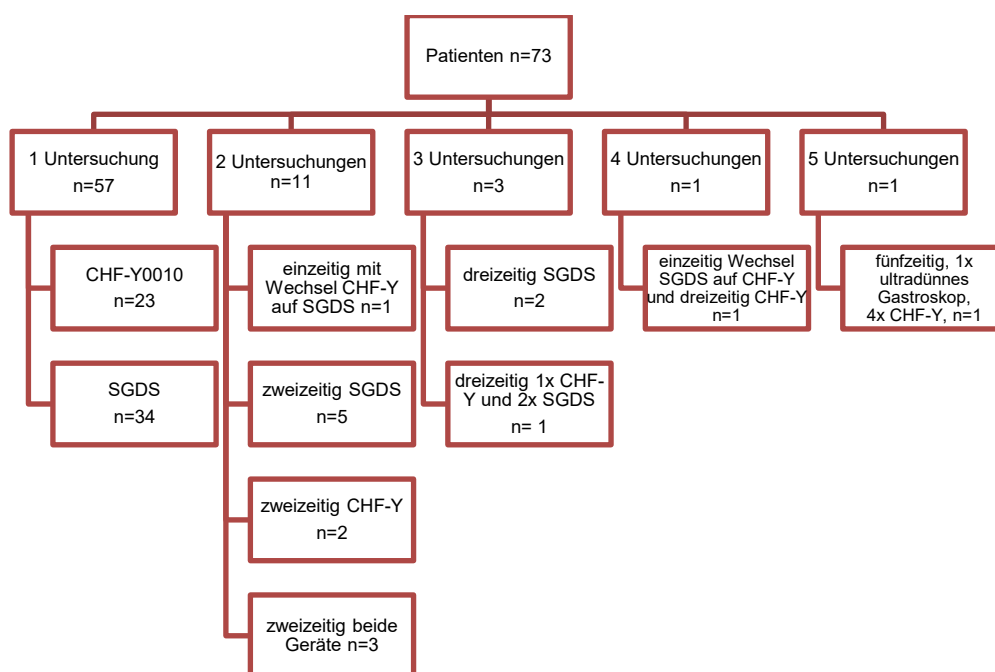


Abbildung 2: Anzahl und Verteilung der Untersuchungen pro Patient

Erste Spalte - Patienten mit einer Untersuchung; folgende Spalten - Patienten mit mehreren Untersuchungen; Zeilen - Aufschlüsselung der Verteilung auf die Geräteentitäten

Vergleich der Grundcharakteristika in Untersuchungs- und Kontrollgruppe

Die Analyse erfolgte auf Untersuchungsebene (n=97). Die einzelne Untersuchung mit dem ultradünnen Gastroskop wurde aus der Auswertung

ausgeschlossen (n=96) und somit erfolgte eine Gruppierung hinsichtlich Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 und mit dem Spyglass DS.

Die Patienten der Gesamtpopulation waren zwischen 31 und 94 Jahre alt (in der Untersuchungsgruppe 41 bis 87) – im arithmetischen Mittel 67,4 Jahre (SD 12,6) ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Geschlechterverteilung war mit 17 Männern und 22 Frauen in der Untersuchungs- sowie 30 Männern und 27 Frauen in der Kontrollgruppe ausgeglichen.

Die mittels des CCI (ohne Berücksichtigung des Alters) erfassten Komorbiditäten zeigten bei den meisten Patienten niedrige Werte. Einzelne Patienten waren jedoch deutlich multimorbid mit einem CCI bis sieben in der Untersuchungs- bzw. bis acht Punkte in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikant höherer CCI als in der Untersuchungsgruppe (Median CHF-Y0010 = 1, Spyglass DS =2; 75. Perzentile CHF-Y0010 = 1,25, Spyglass DS = 4,5; p=0,02). Ein fehlender Wert resultiert aus einer konsiliarisch durchgeführten Untersuchung - hier fehlen dedizierte Angaben zu Nebenerkrankungen.

Zwei Patienten (beide in der Kontrollgruppe) verstarben im selben Aufenthalt in dem die Untersuchung stattgefunden hatte. Beide Todesfälle zeigen nach klinischer Einschätzung keinen direkten Zusammenhang mit der Cholangioskopie.

Tabelle 1: Vollantikoagulation

Darstellung auf Untersuchungsebene, ob der Patient grundsätzlich therapeutisch vollantikoaguliert ist, und falls ja mit welcher Substanz(-gruppe).

Antikoagulation	<i>Keine</i>	<i>Ja</i>	<i>DOAK</i>	<i>Marcumar</i>	<i>Heparin</i>
gesamt	85 (88%)	11	4	6	1
...CHF-Y0010	36 (92%)	3	0	2 (INR 2,9; 1,5)	1 (PTT 30s)
...SGDS	49 (86%)	8	4	4 (INR 1,0; 1,0; 1,9; 3,2)	0

Auf Grund von Vorerkrankungen waren elf Patienten (drei in der Untersuchungsgruppe) regulär vollantikoaguliert. Wann immer klinisch vertretbar erfolgte eine ausreichende Pause der Antikoagulation. Dies teilt sich auf in Phenprocoumon (Marcumar) (n=6, jedoch nur drei mit relevant erhöhtem INR, s.u.), direkte orale Antikoagulantien (n=4) und Heparin (n=1). Die genaue Verteilung ist der Tabelle 1 zu entnehmen und unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 2: Antibiotische Therapie

antibiotische Therapie	keine	Ja	Cephalosporin	Cephalosporin (+Metronidazol)	Gyrasehemmer	Gyrasehemmer (+Metronidazol)	andere
gesamt	46 (48%)	50	19	16	2	6	6
...CHF-Y0010	23 (59%)	16	9	0	0	4	2
...SGDS	23 (40%)	34	10	16	2	2	4

Eine antibiotische Therapie (vor, während oder direkt nach der Untersuchung) erfolgte bei 50 Untersuchungen (davon bei 16 in der Untersuchungsgruppe). In der Kontrollgruppe erhielten relativ mehr Patienten – jedoch statistisch nicht signifikant – eine antibiotische Therapie. Eine detaillierte Aufschlüsselung der verwendeten Substanzgruppen (sofern dokumentiert) findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 3: Indikationen zur Cholangioskopie

Indikation	(V.a.) Konkrement	unklare Stenose/RF	Papillen-adenom	Ausschluss (Rest-)steine	sonstiges
gesamt	26 (27%)	40 (42%)	4 (4%)	10 (10%)	16* (17%)
...CHF-Y0010	8 (21%)	13 (33%)	2 (5%)	6 (15%)	10* (26%)
...SGDS	18 (32%)	27 (47%)	2 (4%)	4 (7%)	6* (10%)

Tabelle 4: Sonstige Indikationen zur Cholangioskopie

CHF-Y0010	Spyglass DS
Adenomrasen (n=4) DHC, APC-Therapie	Sondierung Gallenwege (n=2)
Polypektomie Gallenwege (n=4)	Aufsuchen der Papille in Divertikel (frustran) (n=1)
Stentbergung (n=2)	Restaging CCC (n=1)
	Diagnostik IPMN (n=2)

In den Tabelle 3 und Tabelle 4 ist die Aufschlüsselung der Indikationen zur Ductoskopie dargelegt. In mehr als einem Drittel der Fälle wurde die Indikation auf Grund von Konkrementen (oder einer gewünschten Ausschlussdiagnostik) gestellt, in einem weiteren Drittel (in der Kontrollgruppe in knapp der Hälfte) auf Grund unklarer Stenosen oder Raumforderungen. Zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Indikationsstellung.

Der Zugang zu den Gallenwegen (bzw. zum Pankreasgang) erfolgte in den meisten Fällen peroral. Nur in insgesamt 5 Untersuchungen erfolgte die Cholangioskopie durch einen etablierten perkutanen transhepatischen Zugang: zwei Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 sowie drei mit dem Spyglass DS, was einer gleichen prozentualen Verteilung in beiden Gruppen von 5% entspricht (siehe Übersicht in Tabelle 7).

In den untersuchten Laborwerten zeigte sich weder in den Gerinnungsparametern (INR, PTT und Thrombozytenzahl) noch in den Entzündungszeichen (Leukozytenzahl und CrP) ein relevanter Unterschied zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe. Dasselbe gilt für die Gamma-GT. Der Maximalwert des Gesamtbilirubinspiegels in der Kontrollgruppe ist mit 24 mg/dl und der Median mit 1 mg/dl gegenüber einem Maximalwert von 7,8 mg/dl in der Untersuchungsgruppe und einem Median von 0,7 mg/dl statistisch signifikant höher (siehe Übersicht in Tabelle 7).

Hinsichtlich anatomischer Besonderheiten fand sich bei keiner der Untersuchungen (n=96) ein Kaskadenmagen oder ein immobiles proximales Duodenum. Eine Duodenalstenose fand sich bei acht Patienten. Eine relevante Duodenalstenose lag in beiden Gruppen in knapp unter 10% der Untersuchungen vor. In sieben Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 (und in acht mit dem Spyglass DS) fand sich ein juxtapapilläres Divertikel (statistisch nicht signifikant).

Bei 29 Untersuchungen (30%) lag eine relevante Strikturen der Gallengänge oder des Pankreasganges vor – mit 37% relativ mehr in der Kontrollgruppe als mit 20% in der Untersuchungsgruppe. Weder für die Anzahl noch für die minimale Weite der Stenosen ergibt sich im Gruppenvergleich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Zur Beurteilung der regulären Weite der Zielstruktur, wurde die Weite in einem Bereich ohne Strikturen des primär zu endoskopierenden Gangsystems (DHC oder DP) verwendet. Bei zwei Patienten mit perkutanem Zugang und biliodigestiver Anastomose wurde bei fehlender Darstellung der Anastomose bzw. eines Rest-DHC stattdessen die Weite des perkutanen Zugangs zu Grunde gelegt. Die Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 wurden an Gängen mit statistisch signifikant weiteren Durchmessern als in der Spyglass DS Gruppe durchgeführt.

Ein postoperativer Situs lag bei zwölf Untersuchungen an neun Patienten vor (s. Tabelle 5), davon neun in der Untersuchungs- und drei in der Kontrollgruppe. Insgesamt fünf der Untersuchungen erfolgten durch einen etablierten perkutanen Zugang. Das häufigere Vorkommen eines postoperativen Situs in der Untersuchungsgruppe ist statistisch signifikant, beinhaltet jedoch in der Untersuchungsgruppe vier Untersuchungen an derselben voroperierten Patientin, die übrigen Untersuchungen wurden an individuellen Patienten durchgeführt. Auf Patientenebene betrachtet zeigt sich entsprechend keine statistische Signifikanz.

Statistische Details zu den anatomischen Besonderheiten sind der Übersicht in Tabelle 7 zu entnehmen, die Aufschlüsselung der Art des postoperativen Situs, des Zugangswegs sowie die Untersuchungsgruppe findet sich in Tabelle 5.

Aus der Indikation zur Cholangioskopie und den vor der Untersuchung vorliegenden klinischen Befunden wurde das primäre anatomische Ziel der Cholangioskopie im Rahmen der Auswertung definiert (i.e. Höhe der Stenose, Lokalisation von Konkrementen etc.). Die entsprechende Verteilung ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 5: Untersuchungsmodalitäten bei Patienten mit postoperativem Situs

<i>Art des postoperativen Situs</i>	<i>Zugang</i>	<i>Gerät</i>
Biliodigestive Anastomose (Hemihepatektomie rechts)	perkutan	CHF-Y0010
Biliodigestive Anastomose & lumenfüllender intraductaler Polyp	perkutan	CHF-Y0010
Biliodigestive Anastomose (stenosiert)	perkutan	Spyglass DS
Gastrektomie	perkutan	Spyglass DS
Gastrektomie, Splenektomie und Radiatio	perkutan	Spyglass DS
Papillenresektion und –rekonstruktion	peroral	CHF-Y0010
Papillenresektion und –reinsertion	peroral	CHF-Y0010
Papillenresektion und –reinsertion	peroral	CHF-Y0010
Z.n. Choledochusteilresektion (4 Untersuchungen, 1 Patient)	peroral	CHF-Y0010

Tabelle 6: Vor der Untersuchung avisiertes Ziel der Cholangioskopie

Ziel	<i>distaler DHC</i>	<i>mittlerer DHC</i>	<i>hilär</i>	<i>intra- hepatisch rechts</i>	<i>intra- hepatisch links</i>	<i>intra- hepatisch bds.</i>	<i>DP</i>
Gesamt	17 (18%)	7 (7%)	34 (36%*)	3 (3%)	5 (5%)	23 (24%)	7 (7%)
...CHF-Y0010	8 (20%)	5 (13%)	11 (28%)	0 (0%)	4 (10%)	10 (26%)	1 (3%)
...SGDS	9 (16%)	2 (3%)	23 (40%)	3 (5%)	1 (2%)	13 (23%)	6 (11%)

* eigentlich 35,4%, Aufrundung zum summenerhaltenden Runden

Zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Gruppen wurde die detaillierte Kategorisierung zu den Kategorien „DHC“, „hilär“, „intrahepatisch“ und „DP“ aggregiert. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der festgelegten Zielstrukturen zwischen den beiden Gruppen.

Die Verweildauer (Details sind ebenfalls der Übersicht in Tabelle 7 zu entnehmen) ist nicht normalverteilt und unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant mit einem Unterschied im Median der Verweildauer von drei Tagen in der Untersuchungs- und fünf Tagen in der Kontrollgruppe. Der minimale Wert von Null kommt durch die konsiliarisch durchgeführte Untersuchung zu Stande.

Machbarkeit der Untersuchung mit dem Prototypen CHF-Y0010

Öffnung und Erweiterung der Papille

Ein dedizierter Eingriff an der Papille mittels elektrischer Sphincterotomie oder Ballondilatation wurde bei insgesamt 38,5% (37 Untersuchungen) durchgeführt, in der CHF Gruppe mit 46% (18 Untersuchungen) relativ häufiger, jedoch ohne statistische Signifikanz. Ein Ballon wurde hierfür (alleine oder in Kombination mit einer EPT) bei Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 signifikant häufiger verwendet ($p=0,001$). Eine Angabe zur Papillenweite (Abschätzung der Schnittlänge durch den Untersucher oder Durchmesser des Ballons) liegt in 28 (76%) dieser 37 Untersuchungen vor. In Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 wurde die Papille signifikant weiter eröffnet als in der Spyglass DS Gruppe ($p = 0,003$). Die Details sind in Tabelle 8 aufgeschlüsselt.

Tabelle 7: Übersicht der deskriptiven Statistik im Gruppenvergleich

Variable	CHF-Y0010					Spyglass DS					p-Wert
	Min.	Max.	Mittel	SD	fW	Min.	Max.	Mittel	SD	fW	
Alter	41	87	67,7	10,9	0	31	94	67,2	13,8	0	n.s.
INR	0,91	2,9	1,14	0,33	2	0,91	3,2	1,11	0,34	0	n.s.
PTT	25	83	32,22	9,90	2	24	180	32,56	20,26	1	n.s.
Thrombozyten	83	702	265,68	126,70	1	79	596	247,98	96,66	0	n.s.
Leukozyten	3,9	22	8,89	3,83	1	3,1	31	9,01	5,14	0	n.s.
CrP	0	15,6	3,34	4,40	3	0,1	19	3,5	4,3	0	n.s.
GGT	17	1307	358,68	368,32	2	15	2598	417,59	453,98	1	n.s.
Bilirubin, ges.	0,2	7,8	1,47	1,87	4	0,2	24	2,91	4,21	1	0,014
Stenoseweite	0	3,5	2,2	1,2	0†	0	6,0	2,7	1,6	0‡	n.s.
Gangdiameter	7	35	13,69	5,41	0	4	28	10,15	5,18	0	0,002
Verweildauer	0	25	4,36	4,5	0	1	36	7,14	7,04		0,014
CCI	Quartilen: 0 – 1 – 1,25; SW 0 bis 7				1	Quartilen: 0 – 2 – 4,5; SW 0 bis 8				0	0,020
Geschlecht	♂ 17 (44%)		♀ 22 (56%)		0	♂ 30 (53%)		♀ 27 (47%)		0	n.s.
Zugangsweg	peroral 37 (95%)		perkutan 2 (5%)		0	peroral 54 (95%)		perkutan (5%)		0	n.s.
duod. Stenose	nein 36 (92%)		ja 3 (8%)		0	nein 52 (91%)		ja 5 (9%)		0	n.s.
juxtapap. Div.	nein 32 (82%)		ja 7 (18%)		0	nein 49 (86%)		ja 8 (14%)		0	n.s.
Gangstriktur	nein 31 (80%)		ja 8 (20%)		0	nein 36 (63%)		ja 21 (37%)		0	n.s.
postOP Situs	nein 30 (77%)		ja 9 (23%)		0	nein 54 (95%)		ja 3 (5%)		0	0,023**

** Messwiederholungen – 4 Untersuchungen an einem Patienten in der Untersuchungsgruppe

†: bei n=8; ‡: bei n=21

„duod.“ = duodenal, „juxtapap. Div.“ = juxtapapilläres Divertikel, „postOP Situs“ = postoperativer Situs; fW = fehlende Werte; SW = Spannweite

Tabelle 8: Art und Weite der Eröffnung oder Erweiterung der Papille

Art der Papillen- eröffnung/erweiterung	<i>nur EST</i>	<i>nur EPBD</i>	<i>kombiniert EST+EPBD</i>	<i>Papillektomie</i>	
gesamt	12 (32%)	20 (54%)	4 (11%)	1 (3%)	
...CHF-Y0010	1 (6%)	15 (83%)	2 (11%)	0 (0%)	
...SGDS	11 (58%)	5 (26%)	2 (11%)	1 (5%)	

Weite der Papille [mm]	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	fehlende Werte
gesamt	4	14	8,52	2,47	9
...CHF-Y0010	6	14	9,56	2,02	1
...SGDS	4	12	6,91	2,30	8

Intubation der Papille oder des perkutanen Zugangs

Nach entsprechender Präparation der Papille gelang eine Intubation des Zielganges mit dem CHF-Y0010 in 35 Untersuchungen, davon waren bei zwei der Untersuchungen Hilfsmittel nötig. In zwei weiteren Untersuchungen gelang die Intubation des Zielganges über einen etablierten perkutanen Zugang. In der Vergleichsgruppe gelang die Intubation der Papille mit dem mother-baby-System in 53 Untersuchungen, davon war bei dreien (7%) Hilfsmittel notwendig. In drei Untersuchungen gelang die Intubation des Gangsystems über einen etablierten perkutanen Zugang, wobei in einem Fall ein Führungsdraht als Hilfsmittel benötigt wurde.

In den beiden Untersuchungen mit dem CHF-Y0010, in denen die Intubation nicht gelang, war in einem Fall die Intubation trotz Nutzung eines Ankerballons nicht erfolgreich. Es erfolgte der Wechsel auf das Spyglass DS, mit welchem die Cholangioskopie gelang. Im anderen Fall zeigte sich der distale Gallengang verschlossen, eine Drahtpassage gelang, ein selbstexpandierender Metallstent (SEMS) wurde eingelegt, der sich im Stenosebereich jedoch nur inkomplett entfaltete. Entsprechend wurde initial kein hilfsmittelgestützter Passageversuch unternommen, eine Folgeuntersuchung im Intervall war zunächst angedacht, fand dann jedoch nicht statt, da eine histologische Sicherung aus einer Lymphknotenbiopsie gelang.

Im Fall der frustranen Intubation mit dem Spyglass DS war primär keine Papille detektiert worden (bei Vorliegen eines großen mit Speiseresten gefüllten juxtapapillären Divertikels). Die Nutzung des Spyglass DS war als Versuch der Papillendetektion im Divertikel intendiert, was jedoch nicht gelang. Zur Intubation der Papille zeigt sich bezüglich der Nutzung von Hilfsmitteln (unabhängig vom Erfolg der Intubation) insgesamt kein signifikanter Unterschied. In der CHF-Y0010 Gruppe wurde in allen Fällen der Nutzung von Hilfsmitteln ein Ankerballon, in der Spyglass DS Gruppe ein Führungsdraht verwendet. In keiner Untersuchung war die Nutzung eines Übertubus notwendig.

Erreichen der Zielstruktur

Die vor der Spiegelung avisierte Zielstruktur wurde in 86 Untersuchungen (90%) erreicht. In vier Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 (10%) und sechs mit dem Spyglass DS (10%) konnte nicht bis zur Zielstruktur vorgespiegelt werden. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Ein vorzeitiger Abbruch der Cholangioskopie aus anderen Gründen, wie z.B. prozedurbezogenen oder anästhesieassoziierten Komplikationen, war in keiner Untersuchung notwendig. Zielstruktur, tiefste erreichte Struktur, postulierte Ursache des Fehlschlags sowie weitere Anmerkungen dazu sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Intervention

Eine Intervention erfolgte in insgesamt 61 Untersuchungen. Dies umfasst auch die Gewinnung von Gewebeproben (PE) mittels Biopsiezangen. Im Untersuchungszeitraum stand hierfür nicht regelhaft eine für das Spyglass DS System passende Zange zur Verfügung. Entsprechend wurde in der Spyglass DS Gruppe lediglich in Untersuchung #93 mit einer cholangioskopischen Spezialzange eine Biopsie unter direkter Sicht entnommen, alle weiteren Biopsien dieser Gruppe erfolgten fluoroskopisch gelenkt nach vorhergehender cholangioskopischer Festlegung der Biopsielokalisation auf dem Fluorogramm. Dasselbe gilt für den einmaligen Einsatz einer Schlinge. Die Biopsien der CHF-Y0010 Gruppe erfolgten allesamt unter direkter Sicht mit Hilfe von Standardbiopsiezangen unter direkter Sicht im Rahmen der Cholangioskopie.

Analog dazu erfolgte auch die Nutzung von Standardschlingen zur Polypektomie unter direkter Sicht.

Alle weiteren rein konventionell fluoroskopisch bzw. duodenoskopisch durchgeführten Interventionen wurden nicht als cholangioskopische Intervention gewertet. Dies waren u.a. Stentanlagen, Ballondurchzug und Konkrementbergung mittels Korb. Insgesamt wurde bei Untersuchungen mittels Spyglass DS statistisch signifikant ($p = 0,042$) häufiger eine rein diagnostisch visualisierende Untersuchung durchgeführt, die Verteilung ist Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 9: Fehlschlag der Cholangioskopie

DH = Ductus Hepaticus

Gerät	#	Ziel	max. Sicht	Grund	Sonstiges
CHF-Y0010	8	med. DHC	dist. DHC	Stenose (max. 1mm)	trotz Dilatation mit 12 mm Ballon
	21	hilär	dist. DHC	Nahrungsreste	
	24	Intrahepatisch links	Papille intubiert	nicht verzogene Duodenalanatomie	Erfolg nach Wechsel auf Spyglass DS
	84	dist. DHC	Papille intubiert	nicht destruiierende Raumforderung	keine Spiegelung forciert
SGDS	35	hilär	dist. DHC	Torquierung, Stenose max. 3mm	PSC
	67	hilär	med. DHC	Gangabbruch (Drahtsondierung möglich)	zuvor konische Einengung
	69	DP medial	DP distal	Vorschub	distales Steinende erahnbar
	74	intrahepatisch bds.	nur DH dexter	Abknickung	Pylorusstenose, vorzeitig mit CHF darstellbar gewesen
	86	Hilär	Duodenal	Papille nicht auffindbar	-
	91	intrahepatisch bds.	nur DH dexter	Striktur hilär (3mm)	-

Tabelle 10: Summe cholangioskopischer Interventionen

Intervention	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>... davon konventionell</i>
Gesamt	35 (36,5%)	61 (63,5%)	18
...CHF-Y0010	9 (23%)	30 (77%)	0
...SGDS	26 (46%)	31 (54%)	18 PE (17x Zange, 1x Schlinge)

Tabelle 11: Cholangioskopisch genutzte Werkzeuge

Die relativen Angaben sind Anzahl der Nutzung des Werkzeugs bezogen auf die Anzahl der Untersuchungen mit Intervention. Es können mehrere Werkzeuge je Untersuchung zum Einsatz gekommen sein.

Werkzeug	<i>Zange</i>	<i>Korb</i>	<i>Ballon</i>	<i>EHL</i>	<i>Lavage</i>	<i>Schlinge</i>	<i>APC</i>
gesamt	34 (62%)	4 (7%)	1 (2%)	18 (33%)	7 (13%)	5 (9%)	3 (5%)
...CHF-Y0010	20 (67%)	2 (7%)	1 (3%)	7 (23%)	6 (20%)	4 (13%)	3 (10%)
...SGDS	20 (64%)	2 (8%)	0 (0%)	11 (44%)	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)
Chi ² (1, n=55)	<0,05	<0,05		1,790	1,867	0,530	1,061
p	>0,8	>0,8		0,181	0,172	0,467	>0,24

Die technische Durchführung der Interventionen war in allen Fällen (n=61) erfolgreich. Die Verteilung der verschiedenen Werkzeuge zur Intervention sind in

Tabelle 11 aufgelistet. Die rein cholangioskopische Nutzung eines Korbes („SpyBasket“ oder konventioneller Korb) erfolgte in vier Untersuchungen, je zwei pro Gruppe. Ein Ballon wurde cholangioskopisch nur einmal verwendet, die konventionelle interventionelle Nutzung eines Ballons war jedoch deutlich häufiger erfolgt. Eine dedizierte therapeutische Lavage (z.B. bei Steinen oder Koageln) erfolgte in sieben Fällen. Eine Schlinge wurde insgesamt fünfmal cholangioskopisch eingesetzt, davon ein Einsatz in der Spyglass DS Gruppe fluoroskopisch gelenkt wie oben beschrieben.

Sicherheit der Untersuchung mit dem Prototypen CHF-Y0010

Verlaufsuntersuchungen

Von insgesamt 96 Untersuchungen liegen zu 73 (76%) Verlaufsdaten im Sinne eines erneuten (oder an uns berichteten externen) stationären Aufenthalts oder einer ambulanten Vorstellung vor. In zwei Fällen waren die Patienten wie zuvor berichtet im selben Aufenthalt verstorben, so dass insgesamt Verlaufsdaten zu 75 Untersuchungen (78%) vorliegen – 29 in der CHF- sowie 44 in der Spyglass DS Gruppe. Dieses „follow-up“ ist durch die retrospektive Methodik sehr heterogen, die Verteilung der Zeiträume ist Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Übersicht über Wiedervorstellungen ("follow-up")

follow-up [Monate]	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>fehlende Werte</i>
gesamt	< 1	29	4,4	6,2	23
...CHF-Y0010	< 1	13	4,1	3,6	10 (26%)
...SGDS	< 1	29	4,7	7,5	13 (23%)

Komplikationen während der Untersuchung oder im „follow-up“

Während den Untersuchungen traten keine Komplikationen auf. Im „follow-up“ war (zusätzlich zu den beiden im gleichen Aufenthalt verstorbenen Patienten) ein weiterer Patient verstorben ohne Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Untersuchung.

Komplikationen im stationären Aufenthalt nach der Ductoskopie

Im übrigen stationären Aufenthalt nach der Ductoskopie zeigte sich nach 26 Untersuchungen (27%), davon zwölf in der Untersuchungsgruppe, mindestens eine Komplikation oder ein suspektes Symptom. Bezogen auf die Gesamthäufigkeit findet sich zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Auf Grund der bisherigen Datenlage zur DOC wurde neben den ERC(P)-typischen Komplikationen besonderes Augenmerk auf das Auftreten von Luftembolien, Herzrhythmusstörungen oder hypoxischer Ereignisse gelegt – selbige traten in keiner Untersuchung auf. Häufigkeit und

Verteilung der aufgetretenen Symptome oder Komplikationen sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Übersicht der Komplikationen (nach der Ductoskopie)

„Summe“ beschreibt dichotom ob Komplikationen oder Symptome nach der Ductoskopie bis zur Entlassung auftraten (je Untersuchung). Komplikationen/Symptome können je Untersuchung kombiniert aufgetreten sein und werden separat gezählt (relative Angaben bezogen auf die Gesamtuntersuchungen). „Schüttelfrost“ beschreibt Fälle in denen zwar Schüttelfrost, aber zu keiner Zeit Fieber auftrat. Tod nach der stationären Entlassung bis „follow-up“ bei nicht untersuchungsassoziierten Ursachen ist hier nicht erfasst.

Komplikationen	Summe	Schüttelfrost	Fieber	Schmerzen	Pankreatitis	Sonstige
Gesamt	26 (27%)	5 (5%)	14 (15%)	13 (14%)	8 (8%)	
...CHF-Y0010	12 (31%)	2 (5%)	7 (18%)	5 (13%)	4 (10%)	Perforation n=1 Abszess/Hämatom n=1
...SGDS	14 (25%)	3 (5%)	7 (12%)	8 (14%)	4 (7%)	V.a. Blutung und Cholangitis, BSC n=1
Chi² (1, n=96)	0,192	<0,01	0,229	<0,01	0,035	
p	0,661	>0,9	0,632	>0,9	0,851	

Zur Beurteilung und Gewichtung der Komplikationen und Symptome erfolgte eine ätiologische Kategorisierung und ergänzend die Betrachtung der Verweildauer nach durchgeführter Ductoskopie bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung (welche sich in Summe zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschied – siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Verteilung der Verweildauer nach Cholangioskopie

Verweildauer nach Ductoskopie [Tage]	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	SD
gesamt	0	29	4,59	3	4,76
...CHF-Y0010	0	25	3,54	2	4,09
...SGDS	1	29	5,32	4	5,08

Zur Frage einer septischen Einschwemmung wurden Fälle mit Fieber oder isoliertem Schüttelfrost betrachtet. Dies trat in der Untersuchungsgruppe in sieben Fällen auf. Im Mittel erfolgte die Entlassung drei Tage nach der Cholangioskopie (zwischen einem und sieben Tagen). In der Vergleichsgruppe waren dies sechs Fälle die nach ein bis sieben Tagen (im Mittel 3,8 Tage) entlassen wurden. In zweien dieser Fälle waren daneben auch rasch reversible

abdominelle Schmerzen aufgetreten (Entlassung bei beiden nach drei Tagen). Ein klinisches und laborchemisches Bild einer Pankreatitis bot sich bei vier Patienten in der Untersuchungsgruppe, davon waren zwei gleichzeitig febril. Die Verweildauer nach der Untersuchung lag hier zwischen drei und sieben, im Mittel bei fünf Tagen wobei die beiden febrilen Verläufe im Mittel drei Tage länger stationär behandelt wurden. In einem dieser Fälle wurde nach EHL im Cystikusstumpf computertomographisch ein 1,5 cm durchmessender Abszess angrenzend an die Papillenregion ohne bildmorphologische Kriterien einer Pankreatitis beschrieben, daneben gekammerte Kompartimente im Mittelbauch. Die Abszessformation zeigte sich rasch und vollständig regredient. Beim Verhalt im Mittelbauch (Sicherung durch sonographisch gesteuerte Punktion) handelte es sich um ein Hämatom. Es erfolgte der Ausschluss eines Extravasats in einer Kontroll-ERC. Die Entlassung erfolgte nach sieben Tagen.

Eine klinische Pankreatitis trat in der Kontrollgruppe bei vier Patienten auf, in einem Fall mit febrilen Temperaturen. Die Entlassung erfolgte im Mittel nach 7,5 Tagen (fünf bis maximal elf Tage im febrilen Fall). Daneben trat in der Untersuchungsgruppe in einem Fall eine konservativ behandelbare Perforation auf. Die Entlassung erfolgte acht Tage nach der Untersuchung. Details dazu finden sich im Anhang 1 - Fallbericht Patient #55.

Isolierte abdominelle Schmerzen, ohne Fieber oder Schüttelfrost und ohne Hinweise für eine Perforation oder Pankreatitis traten in einem Fall der Kontrollgruppe auf. Die Entlassung erfolgte auf Grund weiterführender Diagnostik fünf Tage nach der Cholangioskopie. Eine Patientin der Kontrollgruppe verstarb im selben Aufenthalt sieben Tage nach der Untersuchung. Gemäß dem Patientenwunsch erfolgte bei am ehesten Cholangitis und Tumorblutung im Rahmen eines cholangiozellulären Karzinoms eine konventionelle palliative Therapie.

Eine detaillierte Zusammenstellung der Komplikationen pro Untersuchung mit Betrachtung durchgeführter konservativer oder ductoskopischer Interventionen findet sich in Tabelle 15. Wurden im Rahmen einer Untersuchung beide Gerätetypen verwendet, und in beiden Fällen eine cholangioskopische

Intervention vorgenommen (z.B. EHL in Untersuchung #29 mit dem Spyglass DS und direkt darauf folgend eine Biopsieentnahme in Untersuchung #30 mit dem CHF-Y0010) wurde nur die jeweils mit dem Gerät durchgeführte Intervention für diese Untersuchung erfasst.

In Tabelle 16 werden die aufgetretenen Komplikationen bezogen auf die durchgeführte Intervention betrachtet. Dabei wird eine ductoskopische Intervention wie APC oder EHL unabhängig von den konventionellen Interventionen unter dem ductoskopischen Eingriff erfasst. Sind mehrere ductoskopische Eingriffe erfolgt (beispielsweise in einem Fall der Untersuchungsgruppe EHL und Polypektomie) sind diese in beiden Kategorien (im Beispiel „EHL“ und „Extraktion“) erfasst. „Extraktion“ enthält die Extraktion von Steinen, Polypen oder Fremdkörpern/Stents, wobei die Extraktion der Trümmer nach EHL als Teil der „EHL“ und nicht als zusätzliche „Extraktion“ erfasst wird. Biopsien (und eine Schlingenektomie) in der Spyglass DS Gruppe die ductoskopisch festgelegt jedoch korreliert fluoroskopisch gesteuert erfolgten sind als ductoskopische Intervention gewertet. Die Fälle, in denen weiterreichende konventionelle Interventionen erfolgten ohne dass eine ductoskopische Intervention nötig war (oder ductoskopisch ausschließlich eine Biopsie erfolgte), werden unter „konventionelle Intervention“ erfasst. Ferner erfolgt zur besseren Übersicht die Aggregation der Symptome und Komplikationen zu „minor“ (bei rasch reversiblen Beschwerden ohne relevante Konsequenz) und „major“ Komplikationen (z.B. bei Pankreatitis, Fieber mit längerer Verweildauer etc.).

Tabelle 15: Details zu den Komplikationen nach Ductoskopie

Spalten: # = Untersuchungsnummer, Sf = Schüttelfrost, F = Fieber, P = Pankreatitis, Sz = Schmerzen, d = Tage bis zur Entlassung; mechan. = mechanische

Gerät	#	Sf	F	P	Sz	Sonstiges	d	Intervention		
								cholangioskopisch	konventionell	
CHF-Y0010	3		X	X	X	Abszess, Hämatom	7	EHL	Korb, Ballon	
	7		X				2	Steinextraktion	Stent	
	8		X				1	-	Ballondilatation, Stent	
	10		X	X	X		6	Stentbergung	frustran	
	13		X				3	APC		
	27	X					3	Polypektomie		
	30	X					7	PE	vorher #29	
	46				X	X		3	Stentbergung	
	62				X	X	kleine Pseudozyste	4	APC	von duodenal auch APC
	65		X					1	EHL	Stent entfernt, Ballon
	92		X					4	PE, APC	
	Spy-glass DS	97				X	Perforation (CT), konservativ	8	Polypektomie, EHL	Stent entfernt
28		X					2	PE Sichtung	Stent	
29		X					7	EHL	Wechsel auf #30	
47				X	X		7	EHL	mechan. Lithotripsie, Stentwechsel	
55			X				1	EHL	Korb, cSEMS	
58			X			X	Hb-Abfall, BSC, keine Diagnostik, Exitus	7	PE Sichtung	Stent entfernt, cSEMS
61				X	X		5	-	-	
64					X		5	-	Stent	
77			X				6	-	Ballondilatation	
78			X				4	PE Sichtung	-	
79				X	X		7	PE Sichtung	cSEMS	
80		X			X		3	PE Sichtung	cSEMS + Pankreasstent	
82			X		X		3	EHL	Trümmer nach frustraner mechan. Lithotripsie (Korb, Ballon), Stent	
83			X				3	EHL	Korb, Ballon, Lithotripsie	
93			X	X	X		11	PE Spybite	Schlinge frustran an Restadenom	

Tabelle 16: Komplikationen je durchgeführter Intervention

Spalten: Art der Intervention – Mehrfachnennung bei „EHL“ (incl. Reststeinextraktion), „Extraktion“ von Steinen, Polypen und Fremdkörpern und „APC“ möglich, gleichzeitige konventionelle Interventionen werden hier als inkludiert gewertet. Keine Mehrfachnennung bei „nur PE“ (reine ductoskopisch (determinierte) PE ohne relevante konventionelle Intervention), „konventionell“ (relevante konventionelle Intervention ggf. mit ductoskopisch determinierter Biopsie) und „keine“ Intervention. Zeilen: aufsummierte Art der Komplikation (major/minor) je Untersuchungsgruppe.

		<i>EHL</i>	<i>Extraktion</i>	<i>APC</i>	<i>nur PE</i>	<i>konventionell</i>	<i>keine</i>
Gesamt	Σ	8 / 19 (42%)	5 / 9 (56%)	3 / 4 (75%)	7 / 22 (32%)	2 / 6 (33%)	1 / 27 (4%)
major		3 / 19 (16%)	3 / 9 (33%)	1 / 4 (25%)	3 / 22 (14%)	0 / 6 (0%)	0 / 27 (0%)
minor		5 / 19 (26%)	2 / 9 (22%)	2 / 4 (50%)	4 / 22 (18%)	2 / 6 (33%)	1 / 27 (4%)
CHF-Y0010	Σ	3 / 8 (38%)	5 / 8 (63%)	3 / 4 (75%)	1 / 10 (10%)	1 / 1 (100%)	-
major		2 / 8 (25%)	3 / 8 (38%)	1 / 4 (25%)	0 / 10 (0%)	0 / 1 (0%)	-
minor		1 / 8 (13%)	2 / 8 (25%)	2 / 4 (50%)	1 / 10 (10%)	1 / 1 (100%)	-
SGDS	Σ	5 / 11 (46%)	0 / 1 (0%)	-	6 / 12 (50%)	1 / 5 (20%)	1 / 27 (4%)
major		1 / 11 (9%)	0 / 1 (0%)	-	3 / 12 (25%)	0 / 5 (0%)	0 / 27 (0%)
minor		4 / 11 (36%)	0 / 1 (0%)	-	3 / 12 (25%)	1 / 5 (20%)	1 / 27 (4%)

Strahlenbelastung

Die durchschnittliche Durchleuchtungsdauer der jeweiligen Gesamtuntersuchungen betrug 7,87 Minuten bei einem durchschnittlichen Dosisflächenprodukt von 1546 mGycm² – siehe Tabelle 17. Ab Januar 2018 wurde am Robert-Bosch-Krankenhaus eine neue, modernisierte Durchleuchtungsanlage für die ERCP in Betrieb genommen. Entsprechend erfolgte ein Vergleich der Durchleuchtungszeiten (n=87) und der Dosisflächenprodukte (n=88) vor 2018 und ab 2018. Der Großteil der fehlenden Werte ist einer mangelhaften Dokumentation im Umstellungszeitraum der Durchleuchtungsanlage geschuldet.

Die Durchleuchtungszeit unterscheidet sich im Gruppenvergleich statistisch signifikant (p=0,006), mit im Mittel über vier Minuten kürzerer Durchleuchtungsdauer in der Untersuchungsgruppe. In den Durchleuchtungszeiten vor und nach 2018 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Eine Normalverteilung liegt für die Durchleuchtungszeit nicht vor.

Tabelle 17: Durchleuchtungszeit und Dosisflächenprodukt

Durchleuchtungszeit [Minuten]	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>fehlende Werte</i>
gesamt	< 1	42	7,87	8,5	9
...CHF-Y0010	< 1	28	5,29	6,39	4
...SGDS	< 1	42	9,60	9,29	5
Dosisflächenprodukt [mGycm ²]	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>fehlende Werte</i>
gesamt	3	15371	1546,4	2371,5	8
...CHF-Y0010	3	5429	1281,8	1430,8	4
...SGDS	17	15371	1745,12	2849,3	4

Das Dosisflächenprodukt unterscheidet sich über die Gesamtzeit im Gruppenvergleich lediglich in der Tendenz (mit höheren Mittelwerten in der Spyglass DS Gruppe) jedoch nicht statistisch signifikant. Auch hier liegt keine Normalverteilung vor. Betrachtet man das Dosisflächenprodukt vor und nach 2018 – also nach Modernisierung der Durchleuchtungsanlage – zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Zum Vergleich der Werte vor und ab dem Jahr 2018 wurde ein Mediantest durchgeführt. Dieser ist als Box Plot in Abbildung 3 aufgetragen.

Gleichzeitig unterscheidet sich auch die Verteilung des genutzten Gerätes zur Ductoskopie vor und ab dem Jahr 2018. So wurden 31 der Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 vor 2018 durchgeführt, ab 2018 lediglich acht. Mit dem Spyglass DS hingegen waren 21 Untersuchungen vor 2018 und 36 ab 2018 erfolgt. Dieser Unterschied in der Gruppenverteilung ist hochsignifikant ($p < 0,001$).

Betrachtet man nun die Untersuchungen vor 2018 isoliert, liegen für die Untersuchungsgruppe in 30 Fällen Durchleuchtungsdaten vor, in der Kontrollgruppe in 20 Fällen. Hier zeigt sich im Gruppenvergleich ein statistisch signifikanter Unterschied sowohl in der Durchleuchtungszeit ($p = 0,045$) als auch im Dosisflächenprodukt ($p = 0,016$). In den Untersuchungen ab 2018

(vorliegende Durchleuchtungsdaten für CHF n=5, für Spyglass DS n=32 bzw. 33 für das Dosisflächenprodukt) findet sich kein signifikanter Unterschied.

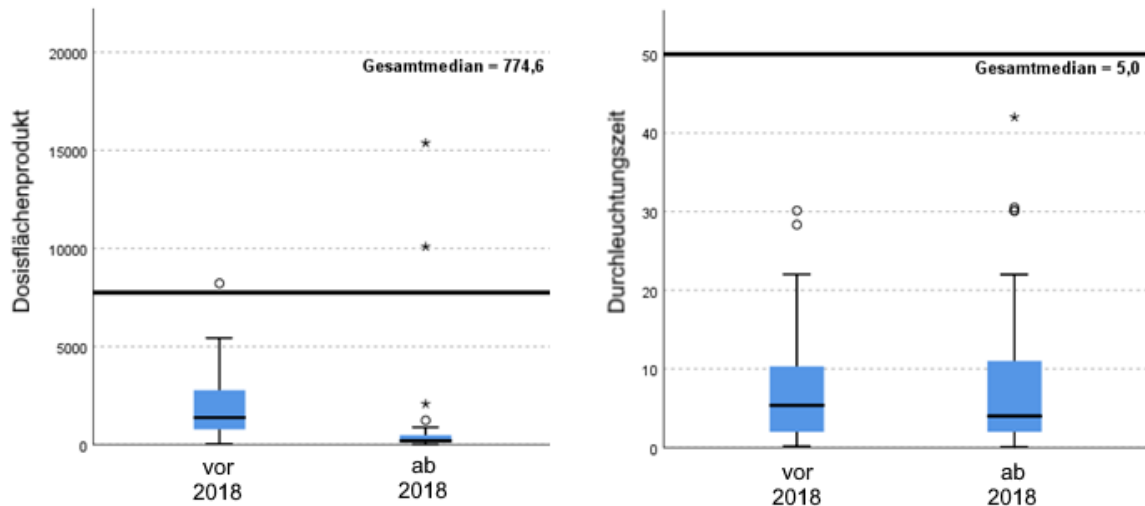


Abbildung 3: Durchleuchtungsparameter

Dosisflächenprodukt [mGycm²] und Durchleuchtungszeit [min] vor und ab 2018

Klinischer Nutzen der Untersuchung mit dem Prototypen CHF-Y0010

Histologiegewinnung

Eine Histologie wurde bei 24 Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 und bei 23 mit dem Spyglass DS gewonnen (kein statistisch signifikanter Unterschied). Die Verteilung der Modalität der Histologiegewinnung (direkt unter ductoskopischer Sicht, konventionell fluoroskopisch oder kombiniert) ergibt sich vorwiegend aus den zur Verfügung stehenden Werkzeugen. Mit dem CHF-Y0010 wurde in 20 Untersuchungen rein ductoskopisch und in je zwei Untersuchungen rein fluoroskopisch bzw. kombiniert ductoskopisch und konventionell biopsiert. In der Spyglass DS Gruppe erfolgte eine einzelne kombinierte Histologiegewinnung, die übrigen 22 waren rein fluoroskopisch nach vorheriger cholangioskopischer Sichtung.

Im Vergleich der Gruppen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Nachweises neoplastischer und nicht-neoplastischer

Veränderungen in der Histologie (siehe Tabelle 18) – auch nicht unter Zusammenfassung der rein ductoskopischen mit den kombinierten Probenentnahmen.

Tabelle 18: Verteilung der histologischen Ergebnisse

Histologie	<i>Normalbefund</i>	<i>entzündlich</i>	<i>adenomatös</i>	<i>karzinomatös</i>
Gesamt	4 (8%)	30 (64%)	7 (15%)	6 (13%)
... CHF-Y0010	1 (4%)	17 (71%)	5 (21%)	1 (4%)
... SGDS	3 (13%)	13 (56%)	2 (9%)	5 (22%)

Operative Versorgung

Die Indikationsstellung zu einer operativen Versorgung erfolgte in der Untersuchungsgruppe in einem Fall in diagnostischer und in zwei Fällen mit therapeutischer Indikation. Mit drei diagnostischen und sieben therapeutischen Indikationen wurde in der Spyglass DS Gruppe tendenziell häufiger eine OP-Indikation gestellt. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Verdachtsdiagnosen

Um der Komplexität des sequentiellen diagnostischen Prozesses im klinischen Alltag gerecht zu werden, wird zwischen den Gruppen verglichen, inwiefern die klinische Verdachtsdiagnose vor der Ductoskopie sequentiell nach Vorliegen der makroskopischen und im zweiten Schritt (sofern eine Histologie gewonnen wurde, n=49) der histologischen Ergebnisse revidiert wurde. Da im klinischen Alltag nicht regelhaft eine (operative) histologische Sicherung forciert wird führt oft der längerfristige klinische Verlauf zu einer Veri- oder Falsifikation der klinischen Verdachtsdiagnose. Entsprechend wird im dritten Schritt, sofern Daten vorliegen (n=73), der klinische Verdacht im „follow-up“ ebenfalls in der Auswertung berücksichtigt. Die Einteilung der Verdachtsdiagnosen erfolgt in „Normalbefund“, „Steinleiden“, „nicht-neoplastische Läsion“ und „neoplastische Läsion“. Die Verteilung zu den verschiedenen Zeitpunkten ist der Tabelle 19 zu entnehmen, eine graphische Darstellung (je nach initialer Verdachtsdiagnose) erfolgt in den Abbildungen 4, 5 und 6.

Tabelle 19: Klinischer Verdacht in Abhängigkeit der sequentiellen Diagnostik

Verdacht vor Ductoskopie	<i>Normal- befund</i>	<i>Steinleiden</i>	<i>Läsion nicht- neoplastisch</i>	<i>Läsion neoplastisch</i>	<i>fehlende Werte</i>
gesamt	0	37 (38%)	21 (22%)	38 (40%)	0
...CHF-Y0010	0	13 (33%)	8 (21%)	18 (46%)	0
...SGDS	0	24 (42%)	13 (23%)	20 (35%)	0

Verdacht nach Ductoskopie	<i>Normal- befund</i>	<i>Steinleiden</i>	<i>Läsion nicht- neoplastisch</i>	<i>Läsion neoplastisch</i>	<i>fehlende Werte</i>
gesamt	8 (8%)	27 (28%)	22 (23%)	39 (41%)	0
...CHF-Y0010	5 (13%)	8 (20%)	12 (31%)	14 (36%)	0
...SGDS	3 (5%)	19 (33%)	10 (18%)	25 (44%)	0

Verdacht nach Histologie n=49	<i>Normal- befund</i>	<i>Steinleiden</i>	<i>Läsion nicht- neoplastisch</i>	<i>Läsion neoplastisch</i>	<i>fehlende Werte</i>
gesamt	1 (2%)	2 (4%)	23 (47%)	23 (47%)	(47)
...CHF-Y0010	1 (4%)	2 (8%)	12 (59%)	11 (40%)	(13)
...SGDS	0 (0%)	0 (0%)	11 (48%)	12 (52%)	(34)

Verdacht im „follow-up“ n=73	<i>Normal- befund</i>	<i>Steinleiden</i>	<i>Läsion nicht- neoplastisch</i>	<i>Läsion neoplastisch</i>	<i>fehlende Werte</i>
gesamt	4 (5%)	16 (22%)	24 (33%)	29 (40%)	(23)
...CHF-Y0010	2 (7%)	5 (17%)	12 (41%)	10 (35%)	(10)
...SGDS	2 (5%)	11 (25%)	12 (27%)	19 (43%)	(13)

Die Verdachtsdiagnose nach Ductoskopie und Vorliegen der Histologie (falls vorhanden) wurde bis zum „follow-up“ in der Untersuchungsgruppe einmal revidiert (ein Neoplasieverdacht stellte sich später als entzündlicher Prozess dar), in der Kontrollgruppe zweimal (in einem Fall stellte sich für ein postuliertes idiopathisches Steinleiden eine funktionelle Stenose durch ein Divertikel als ursächlich heraus, in einem anderen Fall zeigte sich eine initial vermutet entzündliche Läsion im Verlauf als neoplastisch). Hier ergibt sich entsprechend kein statistisch signifikanter Unterschied.

Betrachtet man die Ductoskopien die unter dem klinischen Verdacht einer Neoplasie durchgeführt wurden und in denen der Verdacht auch unter

Berücksichtigung des ductoskopischen Bildes weiterhin bestehen blieb sind dies in der CHF-Y0010 Gruppe zehn und in der Spyglass DS Gruppe zwölf Untersuchungen. Eine histologische Bestätigung des klinischen Verdachts gelang in zwölf der 22 Untersuchungen (54%) ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, siehe Tabelle 20.

Tabelle 20: Histologisches Ergebnis in Fällen mit klinischem Neoplasieverdacht

Histologie	nicht-neoplastisch	neoplastisch
Gesamt	10 (46%)	12 (54%)
... CHF-Y0010	4 (40%)	6 (60%)
... SGDS	6 (50%)	6 (50%)

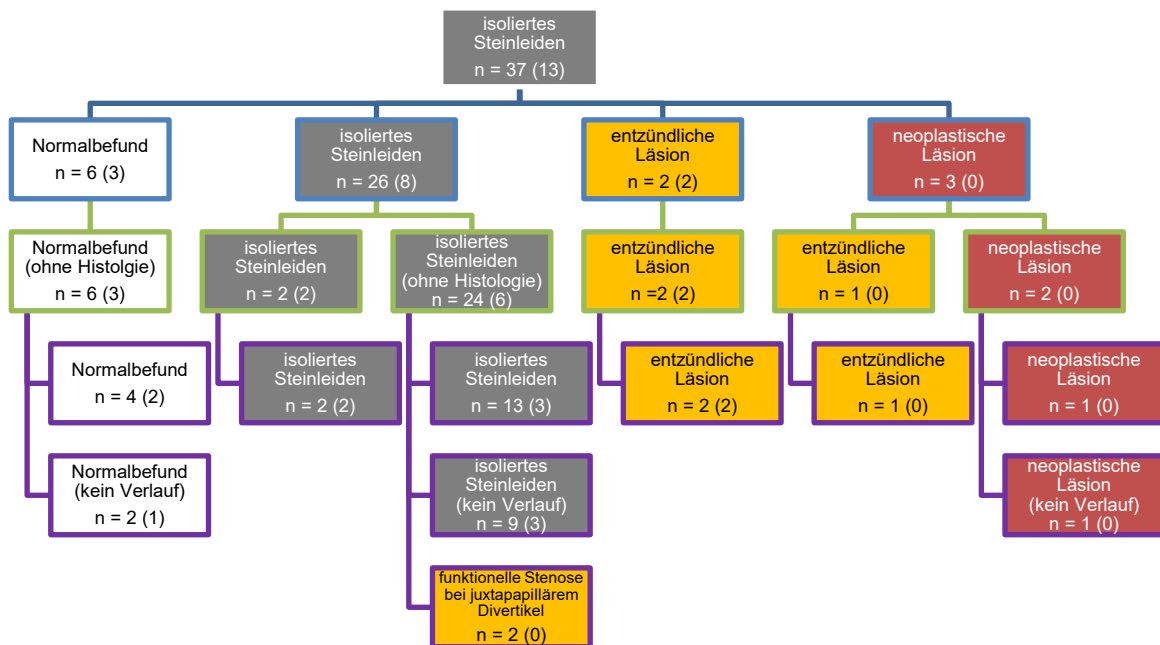


Abbildung 4: Reevaluation der Verdachtsdiagnose "isoliertes Steinleiden"

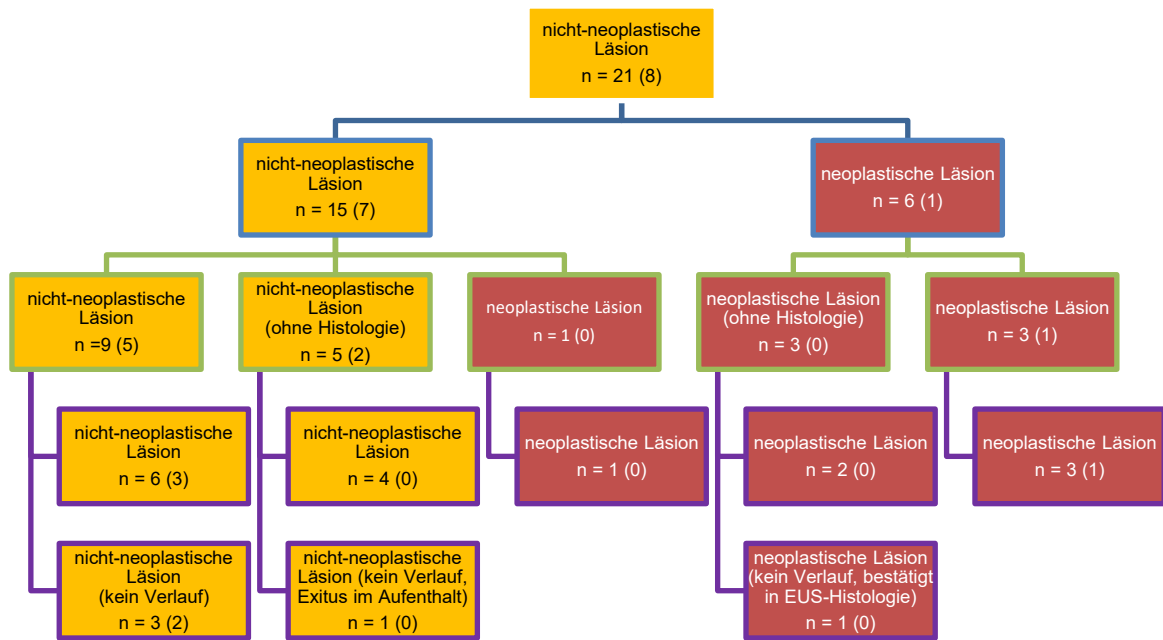


Abbildung 5: Reevaluation der Verdachtsdiagnose "nicht-neoplastische Läsion"

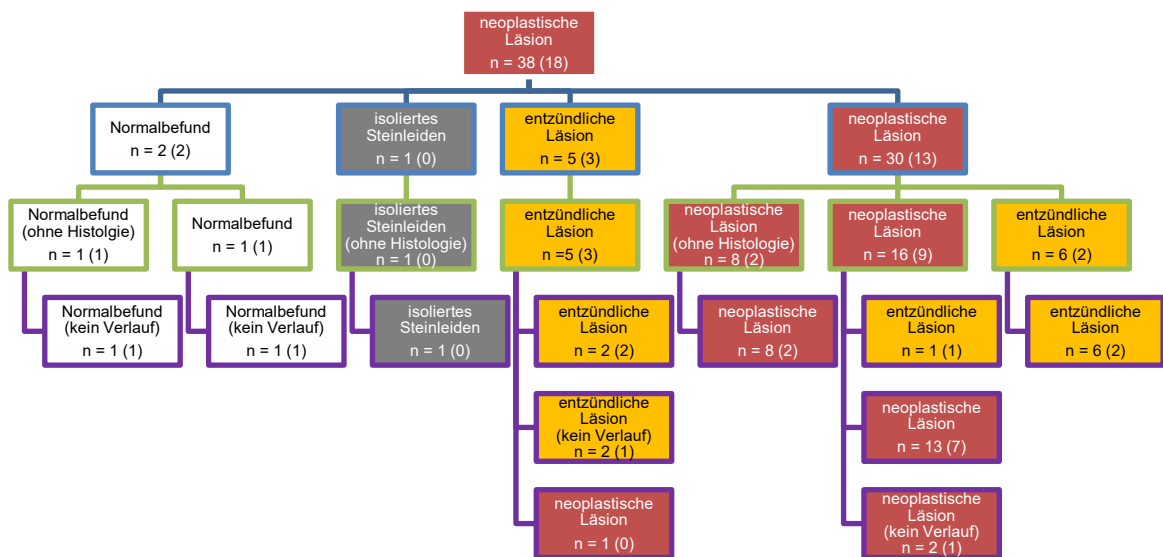


Abbildung 6: Reevaluation der Verdachtsdiagnose "neoplastische Läsion"

Legende zu den Abbildungen 4, 5 und 6: die Zahl vor der Klammer entspricht der Gesamtpopulation, die in Klammern angegebene Zahl entspricht der Untersuchungs-Gruppe (CHF-Y0010)

Rahmen:
keiner – initiale Verdachtsdiagnose
blau – Verdachtsdiagnose nach Ductoskopie
grün – Verdachtsdiagnose nach Histologie
violett – Verdachtsdiagnose im „follow-up“

Füllung:
keine – Normalbefund
grau – isoliertes Steinleiden
gelb – nicht-neoplastische (meist entzündliche) Läsion
rot – neoplastische Läsion (Adenom, Karzinom)

Zusammenfassung

Insgesamt wurden 39 Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 durchgeführt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fand sich ein niedrigerer Komorbiditätsindex (CCI), niedrigere Konzentrationen des Gesamtbilirubins, weitere Durchmesser des zu untersuchenden Gangsystems, eine kürzere Gesamtverweildauer sowie auf Untersuchungsebene häufiger ein relevant veränderter postoperativer Situs im oberen Gastrointestinaltrakt. Insgesamt wurde in der Untersuchungsgruppe häufiger eine Sphincterotomie oder -plastie durchgeführt wobei die Nutzung eines Ballons (einzeln oder in Kombination mit einer elektrischen Sphincterotomie) ebenfalls häufiger als in der Kontrollgruppe erfolgte. Hilfsmittel zum Vorspiegeln waren in beiden Gruppen selten nötig (<10%), die Intubation gelang in der Untersuchungsgruppe in 2 Fällen (5%) nicht. Untersuchungs- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht in der „Tiefe“ des prächolangioskopisch definierten Untersuchungsziels. In beiden Gruppen wurde die Zielstruktur in 10% der Fälle aus anatomisch-technischen Gründen nicht erreicht. Es war kein Abbruch der Untersuchung auf Grund prozedur- oder anästhesiebezogener Komplikationen notwendig.

In 30 Untersuchungen (77%) mit dem CHF-Y0010 wurde mindestens eine cholangioskopische Biopsie oder eine andere Intervention durchgeführt. Die technische Durchführung sämtlicher Interventionen war erfolgreich. Während keiner Untersuchung trat eine im Befund dokumentierte Komplikation auf. Post-interventionell traten Fieber, Schmerzen, Pankreatitis sowie eine Perforation auf ohne dass in Summe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe nachzuweisen wäre. In der Untersuchungsgruppe waren ferner die Durchleuchtungszeit sowie die Verweildauer nach der Untersuchung kürzer.

In speziellen individuellen Fragestellungen wurde klinisch dem CHF-Y0010 der Vorzug gegeben, insbesondere in Fragen der Übersicht, Auflösung und Nutzung konventioneller Werkzeuge (z.B. für Schlingenabtragungen). Hinsichtlich der korrekten Klassifikation von Läsionen oder Qualität der gewonnenen Proben lässt sich an Hand der Daten bei kleiner Fallzahl und retrospektivem Design keine belastbare Aussage treffen.

4. Diskussion

Der Wunsch, die diagnostischen Optionen im Bereich des Pankreasganges und der Gallenwege auszubauen, liegt im klinischen Alltag schon lange vor. Entsprechend wurde bereits früh eine direkte visuelle Darstellung dieser Strukturen angestrebt und trotz gewisser Hürden umgesetzt. Diese Hürden führten jedoch dazu, dass die Cholangioskopie über viele Jahre ein Nischendasein fristete. In der letzten Dekade zeigte sich insbesondere an größeren endoskopischen Zentren durch neue Innovationen eine breitere Anwendung ductoskopischer Untersuchungen. Bei den mother-baby Systemen fand das Spyglass DS von Boston Scientific in der zweiten Generation (inzwischen ist auch eine dritte Generation mit weiterer Bildverbesserung erhältlich) eine relativ hohe Verbreitung, da es im Vergleich zu früheren Systemen von einem einzelnen Untersucher bedient werden kann. Gleichzeitig ist ein für viele Anwendungen hinreichend großer Arbeitskanal vorhanden und die Bildqualität - spätestens seit der zweiten Gerätegeneration - in einer für viele Fragestellungen hinreichenden Güte.

Die direkten oralen Cholangioskopieverfahren beschränkten sich lange auf den Einsatz verfügbarer ultradünnere Gastroskope, welcher mit vielen Einschränkungen einhergeht. Um diese Einschränkungen teilweise zu überwinden, wurden im Laufe der Jahre einzelne Cholangioskop-Prototypen entwickelt.

Publikationen zum klinischen Einsatz des CHF-Y0010

Zu dem in dieser Arbeit genutzten Prototypen (CHF-Y0010) wurden im Jahr 2016 Daten zu Machbarkeit, Erfolg und Sicherheit an einer deutschen Studienpopulation publiziert (Beyna et al. 2016). Hier wurden 74 Studienpatienten prospektiv an zwei Zentren mit klaren Ein- (unklare Strikturen oder Kontrastmittelaussparung oder Steinmanagement) und Ausschlusskriterien (z.B. keine Patienten mit Papillentumoren, Weite des distalen DHC min. 6mm) mit dem CHF-Y0010 untersucht.

Anfang 2020 wurden Daten einer ebenfalls prospektiv randomisierten Studie, mit diesem Prototypen im Vergleich zu einem ultradünnen Gastroskop an insgesamt 92 Patienten publiziert (Lee et al. 2020). Hier war ein distaler DHC

von größer als 8 mm sowie eine vorausgegangene Sphincteroplastie Voraussetzungen zum Einschluss. Ferner wurden Patienten mit veränderter Anatomie des oberen Gastrointestinaltrakts, Tumoren der Ampulla Vateri oder des Pankreas, Patienten mit signifikanter duodенaler Obstruktion und Patienten mit entgleistem INR oder einer Thrombozytenzahl $<50.000/\text{mm}^3$ ausgeschlossen.

Vergleich zu den anderen Arbeiten über das CHF-Y0010 und Limitationen

Einer der Hauptunterschiede zu den prospektiven Arbeiten der Arbeitsgruppen von Beyna und Lee besteht im retrospektiven Design dieser Arbeit. Dies bedingt potentielle Schwächen insbesondere in der Vergleichbarkeit und hinsichtlich Selektionsfehlern, birgt andererseits auch Stärken v.a. in der alltagsnahen Abbildung von Entscheidungsprozessen und des Patientenkollektivs.

Daneben unterscheidet sich diese Arbeit zur der von Lee et al. im Hinblick auf die Kontrollgruppe. So wurde von den Kollegen im prospektiven randomisierten Studiendesign die Anwendung des CHF-Y0010 mit dem methodisch ähnlichsten Standardverfahren (nämlich der DOC mittels eines ultradünnen Gastroskops) verglichen und liefert dadurch wichtige Daten zu Machbarkeit und Sicherheit des CHF-Y0010. In der vorliegenden Arbeit hingegen erfolgt der Vergleich mit der zwar technisch etwas entfernteren, jedoch im klinischen Alltag breit etablierten mother-baby Cholangioskopie mittels Spyglass DS.

In größeren Endoskopiezentren steht in der Regel eine Auswahl verschiedener Endoskope zur Verfügung. Der Untersucher wählt regelhaft das zu verwendende Endoskop unter Berücksichtigung der Fragestellung, anatomischer Besonderheiten und nach persönlicher Expertise und Vorlieben aus (z.B. Nutzung eines (ultra-)dünnen anstelle eines therapeutischen Gastroskops zur Anlage einer Direktpunktions-PEG bei subtotal stenosierendem Ösophaguskarzinom). Eine klinische Selektion des mutmaßlich vorteilhaftesten Endoskops für die zu bearbeitende Fragestellung entspricht daher bis zu einem gewissen Maß der täglichen klinischen Praxis und schlägt sich entsprechend in dieser Arbeit (mit der Wahl zwischen dem CHF-Y0010

und dem Spyglass DS) nieder. Daneben ist ein weiterer Selektionseffekt zu beachten: es ist anzunehmen, dass beispielsweise auf Grund des ERC(P) Befundes oder auf Grund von Komplikationen während der ERC(P) eine zunächst vom Untersucher erwogene Ductoskopie nicht veranlasst bzw. durchgeführt wird. Diese ausselektierten Untersuchungen wurden durch die Art der Datenanalyse (nämlich Anhand des OPS-Codes und des Untersuchungsbuches) wahrscheinlich gar nicht identifiziert und finden daher in dieser Arbeit auch keine Berücksichtigung. Dies kann sich auf die Beurteilung der Häufigkeit aufgetretener Komplikationen aber auch des technischen oder klinischen Erfolgs auswirken, vor allem da der technische Erfolg der Untersuchung teilweise durch das Erreichen der avisierten Zielstruktur definiert ist. Auch fand keine Erfassung statt, ob die Ductoskopie als eigenständig terminierte, separate Untersuchung stattfand oder sich kurzfristig im Rahmen einer primär geplanten ERC(P) ergab.

Andererseits ist, wie bereits erwähnt, ein solcher Selektionsprozess essentieller Bestandteil der täglichen klinischen Praxis bildet dadurch potentiell eine den realen klinischen Bedingungen nähere Kohorte und alltagstauglichere Ausgangsbedingungen ab. Dieser flexible, einer klinischen Nutzen-Risiko-Abwägung unterliegende Selektionsprozess unterscheidet sich fundamental von einem starr definierten Selektionsprozess eines prospektiven, kontrollierten Designs. So wurden z.B. im Vergleich zur Arbeit von Lee et al. in dieser Arbeit auch Patienten mit veränderter Anatomie des oberen Gastrointestinaltrakts oder unter Vollantikoagulation untersucht.

Da insbesondere die Intubation der Papille und der Vorschub des Endoskops in den Gallenwegen eine Herausforderung darstellt und die verschiedenen Techniken (DOC und MB-POC) insbesondere in diesen Punkten mit verschiedenen Vor- und Nachteilen behaftet sind, beschrieben viele Arbeiten, insbesondere auch die beiden das CHF-Y0010 betreffenden Arbeiten, ausschließlich den peroralen Zugang. Im klinischen Alltag ergibt sich jedoch immer wieder die Notwendigkeit zur Anlage einer perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage. Entsprechend der klinischen Prävalenz im Erfassungszeitraum wurden in dieser Arbeit neben den peroralen

Cholangioskopien auch die erfasst, die durch einen perkutanen Zugang erfolgten. Auch wenn die niedrige Fallzahl (n=5) nur vorwiegend deskriptive Aussagen zulässt.

Vergleichende Arbeiten zwischen DOC und mother-baby Lösungen gab es bereits 1980 (Urakami 1980) und seither weiterhin vereinzelt (z.B. Pohl et al. 2013). Dabei liegt in einigen Arbeiten das Hauptaugenmerk auf einem Vergleich der histologischen Ergebnisse (z.B. von Lee et al. 2019). Diese Arbeit ist jedoch die erste, die für die DOC das CHF-Y0010 im Vergleich zu einer mother-baby Lösung evaluiert und neben Sicherheitsaspekten die Vor- bzw. Nachteile der beiden Methoden in der klinischen Praxis betrachtet.

Zur DOC mittels (ultra-)dünnen Gastroskopen gibt es neben Publikationen aus dem asiatischen Raum wie z.B. von Moon et al. 2011 auch Arbeiten aus Deutschland wie z.B. von Pohl und Ell 2011. Hier wurden 25 Patienten mit einem ultradünnen Endoskop unter Zuhilfenahme eines Ankerballons untersucht. Albert et al. (2011) beschreiben 25 Untersuchungen an 22 Patienten, die mit einem ultradünnen Endoskop unter Zuhilfenahme eines Führungsdrahtes und Ankerballons untersucht wurden. Da das CHF-Y0010 potentielle Probleme und Schwachpunkte der DOC adressieren soll ist insbesondere in Fragen des technischen Erfolgs, der Sicherheit und des notwendigen Einsatzes von Hilfsmitteln ein Vergleich der publizierten Ergebnisse für die ultradünnen Gastroskope mit den Ergebnissen aus der mittels CHF-Y0010 untersuchten Gruppe dieser Arbeit interessant. Die Erfolgsrate bei Pohl und Ell ist mit 78% unterhalb, die bei Albert und Kollegen mit 88% ähnlich zu den 90% Erfolgsrate mit dem CHF-Y0010 in dieser Arbeit, mit dem Unterschied, dass für das CHF-Y0010 selten Hilfsmittel im Sinne eines Führungsdrahtes oder Ankerballons nötig waren. Bezüglich der Sicherheitsaspekte trat bei Pohl und Ell lediglich in einem Fall eine postinterventionelle Cholangitis auf, bei Albert und Kollegen erlitt ein Patient unter Raumlufinsufflation eine Gasembolie.

Bezüglich anderer Systeme zur mother-baby Cholangioskopie gibt es Publikationen wie z.B. von Sioulas et al. 2017 für ein Gerät der Firma Storz. Der

Großteil der jüngeren Arbeiten zu mother-baby Cholangioskopien widmet sich jedoch der ersten oder zweiten Spyglass Generation.

Statistische Methoden

Zur statistischen Analyse der Daten wurden unter anderem der Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit und der t-Test für unabhängige Stichproben nach vorangegangenem Levene-Test angewandt. Hier ist zu berücksichtigen, dass es einzelne verbundene Untersuchungen gab. Nämlich insofern, dass zum einen ein Patient mehrzeitig eine Ductoskopie erhalten haben konnte, zum anderen beim einzelnen Patienten ein Gerätewechsel in einem Untersuchungsprozess stattfand, der als zwei unabhängige Untersuchungen erfasst wurde.

Die Wahl sich trotzdem der statistischen Methoden für unabhängige Stichproben zu bedienen wurde getroffen, da es sich zum einen um eine sehr kleine Anzahl an betroffenen Untersuchungen handelt. Zum anderen besteht zwar im Hinblick auf die Grundcharakteristika und Risikoprofile eine Abhängigkeit, im Hinblick auf den technischen und klinischen Erfolg ebenso wie die Sicherheitsaspekte fand jedoch eine neue und somit eigenständige und unabhängige Untersuchung statt.

Grundcharakteristika der Gruppen

Mit 96 ausgewerteten Ductoskopien wurde in dieser Arbeit eine ähnlich große Population wie in der Arbeit von Lee et al. 2020 untersucht, wovon jedoch mehr Untersuchungen (n=57) in der Kontrollgruppe durchgeführt wurden. Die Gruppen waren im Hinblick auf Alter und Geschlecht gleichartig verteilt. Als Ursache der signifikant höheren Komorbidität in der Kontrollgruppe ist zum einen zu erwägen, dass im kränkeren Kollektiv das potentiell weitere Eröffnen der Papille vermieden werden sollte. Zum anderen bedingen Komorbiditäten auch Entscheidungen wie weit ein diagnostisches oder therapeutisches Regime eskaliert wird. So könnten auch Phänomene eine Rolle spielen, dass z.B. die Differenzierung eines entzündlichen von einem neoplastischen Geschehen in einem gesünderen Kollektiv aggressiver forciert (z.B. durch repetitive Untersuchungen) und im kränkeren Kollektiv rascher ein kontrolliertes Zuwarten

favorisiert wird. Daneben ist im klinischen Alltag auch in anderen endoskopischen Untersuchungen die individuelle Hemmschwelle teilweise höher ein weiteres Endoskop zu verwenden (Bereitstellung, Aufbau, Kontrolle, Aufbereitung, fehlende Verfügbarkeit für andere Untersuchungen während des Aufbereitungszyklus). Die Nutzung des Spyglass DS als Einmalprodukt könnte diese Wahrnehmung potentiell verstärken. Die Konzentration des Gesamtbilirubins war in der Kontrollgruppe signifikant höher. Dies, ebenso wie die signifikant höhere Gesamtverweildauer im stationären Aufenthalt (im Median fünf Tage entgegen drei Tagen in der Untersuchungsgruppe), ist als ein weiteres Surrogat der kränkeren Population in dieser Gruppe zu werten.

Anatomie und Indikation

Nicht verwunderlich ist, dass die zu untersuchenden Gangsysteme der Patienten in der Untersuchungsgruppe signifikant weiter waren als die der Patienten in der Kontrollgruppe. Auf Grund des größeren Durchmessers des CHF-Y0010 ist dies Ausdruck der klinischen Stratifizierung ein der Anatomie und Fragestellung angemessenes Endoskop zu wählen.

Dass im Hinblick auf das Vorliegen eines postoperativen Situs ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorliegt muss kritisch betrachtet werden: dieser lag insgesamt in zwölf Untersuchungen bei neun Patienten vor. Acht Patienten hatten je eine Untersuchung in der jeweiligen Gruppe, eine Patientin hatte vier Untersuchungen jeweils mit dem CHF-Y0010. Berücksichtigt man diesen Effekt durch die verbundenen Daten und betrachtet nun die Patientenebene, ergeben sich drei Fälle in der Kontrollgruppe und sechs Fälle in der Untersuchungsgruppe. Auch in dieser Betrachtung tendiert die Verteilung dahin, dass mehr Patienten mit postoperativem Situs mit dem CHF-Y0010 untersucht werden, im exakten Test nach Fisher zeigt dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Indikation zur Ductoskopie unterscheidet sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen – insbesondere zu Nachweis, Ausschluss oder Entfernung von Konkrementen. Tendenziell scheint das Spyglass DS häufiger als das CHF-Y0010 zur intendierten reinen visuellen Beurteilung (und Biopsie)

einer Striktur verwendet worden zu sein. Eine bevorzugte Wahl des Spyglass DS lässt sich in dieser Indikation durch den kleineren Durchmesser und ein dadurch potentiell tieferes Einspiegeln erklären. Daneben geht die Tendenz klar zu Gunsten des CHF-Y0010 in „sonstigen“ Indikationen. Dies bedingt sich durch den großen Arbeitskanal, der die Verwendung von Standardwerkzeugen erlaubt und somit Eingriffe wie APC (vier Untersuchungen, siehe Fallbericht im Anhang Patient #27), Polypektomien (vier Untersuchungen – siehe Fallberichte im Anhang bei Patient #55 und #67) oder auch ein sicheres Fassen eines dislozierten Stents mit einer großen Zange (zwei Untersuchungen, s. Fallbericht im Anhang bei Patient #62) ermöglicht. Die „sonstigen“ Indikationen in der Verwendung des Spyglass DS waren ausschließlich diagnostischer Natur: zweimalig Sondierung fluoroskopisch nicht darstellbarer Gallenwege, einmalig zum Aufsuchen der Papille in einem Duodenaldivertikel (frustran), sowie zur visuellen Beurteilung von Neoplasien (einmal Restaging eines CCC und zweimal Diagnostik einer IPMN).

Eröffnung und Erweiterung der Papille

Eine notwendige Manipulation an der Papille zur Vorbereitung der Ductoskopie in einer Untersuchung wurde systematisch in den Befunden erfasst. Entsprechend liegen hier in den meisten Fällen (insbesondere bei Untersuchungen mit dem CHF-Y0010, was potentiell dem größeren Durchmesser geschuldet ist) Angaben zur Weite der Papillenöffnung vor. Bei Patienten mit bereits zu Untersuchungsbeginn ausreichend weiter Papille fehlt regelhaft eine dokumentierte Abschätzung der Weite. Auch fehlen in der Regel Angaben zu Häufigkeit von Vor-ERC(P)s. Da insbesondere hinsichtlich Sicherheitsaspekten postuliert werden kann, dass eine aktiv durchgeführte Eröffnung oder Erweiterung der Papille komplikationsträchtiger ist, als ein Unterlassen desselben und da bei z.B. zu enger Papille auch sekundär die Option einer Erweiterungspapillotomie oder –plastie bestand ist von einer vernachlässigbaren Bedeutung dieser fehlenden Daten auszugehen.

Definiertes Ziel, erreichte Tiefe und Sichtverhältnisse

Die avisierte Zielstruktur unterschied sich zwar nicht signifikant zwischen den Gruppen, es lassen sich jedoch Tendenzen aufzeigen: so wurden in sechs Untersuchungen (11%) mit dem Spyglass DS im Gegensatz zu einer Untersuchung (3%) mit dem CHF-Y0010 die Visualisierung des Ductus Pancreaticus intendiert. Dies erscheint auf Grund des schmälere Durchmessers des Spyglass DS und des regelhaft engeren Ductus Pancreaticus (im Vergleich zum DHC) nachvollziehbar. Ähnliches findet man bei ausschließlicher Betrachtung der peroral intendierten Untersuchungen der Gallenwege. Hier war mit dem CHF-Y0010 tendenziell häufiger die Visualisierung des DHC intendiert (zwölf von 36 Untersuchungen im Vergleich zu zehn von 48 Untersuchungen mit dem Spyglass DS). Der Argumentation bezüglich des Gerätedurchmessers folgend würde man jedoch erwarten, dass die intendierte Visualisierung der intrahepatischen Gallengänge zu Gunsten des dünneren Gerätes tendiert. Dies lässt sich jedoch nicht zeigen (intendierte Darstellung der intrahepatischen Gallenwege mit dem CHF-Y0010 in 14 Untersuchungen, 39%; mit dem Spyglass DS in 15 Untersuchungen, 41%). Erwähnenswert ist, dass auch mit dem Spyglass DS die Darstellung bis lediglich zum Hilus in nahezu der Hälfte der Fälle (23 Untersuchungen, 48%) als für die klinische Fragestellung hinreichend tief eingeschätzt wurde.

Die Frage ob sich die maximal einsehbare Tiefe in den beiden Gruppen unabhängig der avisierten Tiefe unterscheidet lässt sich mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht evaluieren. Sofern nicht Teil der klinischen Fragestellung wird in den Befundberichten nicht detailliert erfasst bis wohin eine Einsicht erfolgt, insbesondere wenn sich das klinische Ziel klar hepatofugal befindet (z.B. EHL eines großen DHC-Konkrementes, Biopsie unter Sicht einer Stenose des DHC etc.). In diesen Fällen wird ein weiteres Vorspiegeln im klinischen Alltag auch nicht zwingend angestrebt.

Die Sichtverhältnisse zur Definition des technischen Erfolges waren nicht systematisch dokumentiert. Wie bei den meisten endoskopischen Untersuchungen üblich, wird zumeist erwähnt, wenn die Sicht eingeschränkt aber ausreichend war und wenn die Sicht unzureichend war. Entsprechend wurde die dokumentiert eingeschränkte Sicht bei Untersuchung #29 (siehe

Fallbericht im Anhang Patient #55) mit dem Spyglass DS beispielsweise nicht als technischer Fehlschlag gewertet: die Sicht wurde zunächst als klinisch hinreichend wahrgenommen und die intendierte EHL durchgeführt. Erst die daraufhin entstandene (geringe) Blutung (die ebenfalls visuell detektiert werden konnte) lässt die Diskussion zu, ob die Sicht tatsächlich als hinreichend anzusehen war.

Interventionen

Eine relevante Limitation dieser Arbeit im Hinblick auf die Beurteilung der stattgehabten Interventionen liegt darin, dass bis auf eine Ausnahme für das Spyglass DS keine mit dem kleinen Arbeitskanal dieses Cholangioskops nutzbare Zange im Zentrum verfügbar war. Entsprechend erfolgt im Gruppenvergleich diesbezüglich die Gegenüberstellung einer cholangioskopischen und einer konventionellen Intervention (allerdings nach vorausgehender cholangioskopischer „Zielmarkierung“) zumal andere konventionell durchgeführte Interventionen wie Stentanlagen nicht als cholangioskopische Intervention gewertet wurden. Da die konkrete Modalität der Biopsieentnahme (direkt cholangioskopisch, cholangioskopisch festgelegt und rein konventionell) systematisch dokumentiert wurde und kein direkter Vergleich z.B. der Probenqualität zwischen den beiden Gruppen erfolgt sollte ein Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit vernachlässigbar sein. Zumal in der deskriptiven Betrachtung z.B. der histologischen Ergebnisse diese Tatsache berücksichtigt wird.

Durchleuchtung

Wie zuvor erwähnt sind die Daten zu den Durchleuchtungszeiten und den Dosisflächenprodukten sehr differenziert zu betrachten. Eine relevante Limitation der Vergleichbarkeit der Daten liegt darin, dass die Durchleuchtungsdaten nur „pro Untersuchung“ dokumentiert wurden. Erfolgte eine lange ERC(P), aus der sich im Verlauf die Indikation zur Cholangioskopie ergab, wird dies gleich betrachtet wie eine Untersuchung die primär auf eine Cholangioskopie ohne weitergehende Fluoroskopie ausgelegt war. Weiter werden Untersuchungen in denen beide Arten von Geräten verwendet wurden

mit jeweils der vollen kumulativen Durchleuchtungsdauer und Dosisflächenprodukten der Gesamtuntersuchung erfasst. Dies liefert für die einzelnen Untersuchungen zu lange Dauern und zu hohe Dosisflächenprodukte. Diese „Mehrerfassung“ erfolgt mit der Intention der nachteiligsten Annahme im Sinne einer sehr konservativen Schätzung.

Eine weitere Limitation stellt der Wechsel der Durchleuchtungsanlage ab dem Jahr 2018 dar. Dass eine modernisierte Anlage zu Einsparungen in der Dosis führen kann ist logisch nachvollziehbar, ebenso, dass die reine Durchleuchtungszeit am ehesten unverändert bleibt. Auch erscheint es wahrscheinlich, dass der eingeübte Untersuchungsprozess mit dem Duodenoskop eine möglicherweise zusätzliche Fluoroskopie begünstigt, die bei einer DOC wegen des zusätzlichen Aufwandes (zumeist Wechsel auf ein Duodenoskop) als nicht notwendig eingestuft wird.

Eine Aussage zu solchen Effekten zu treffen ist bereits auf Grund der Fallzahl nur bedingt möglich. Dazu kommt, dass nach 2018 deutlich weniger Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 durchgeführt wurden als vor 2018 (nur acht von 39) und in der Kontrollgruppe ein umgekehrtes Verhältnis (21 vor und 36 ab 2018) vorliegt. Entsprechend ist zu diskutieren, ob die Diskrepanz hinsichtlich der statistisch signifikanten Unterschiede in den Durchleuchtungsparametern vor 2018 und die fehlenden signifikanten Unterschiede nach 2018 nicht der zu kleinen Fallzahl der Untersuchungsgruppe in diesem Zeitraum geschuldet sind. Für eine valide Aussage über Reduktionspotentiale bezüglich der Strahlenbelastung müsste in einer weiteren vergleichenden Arbeit für jede Untersuchung einschließlich den der Ductoskopie ein- oder mehrzeitig assoziierten ERC(P)en die jeweiligen Durchleuchtungsparameter separat erfasst werden.

Bildverbesserungsverfahren

Im Kapitel Material und Methoden dieser Arbeit wurde die Möglichkeit des Prototyps einer virtuellen Chromoendoskopie mittels NBI erwähnt. Der cholangioskopische oder pankreatoskopische Einsatz der virtuellen Chromoendoskopie wurde z.B. ex vivo von Ishida et al. 2018 an 41 OP-

Präparaten resezierter Gallenwege untersucht. Neben mehreren Einzelfallberichten oder kleinen Fallserien findet sich z.B. eine Arbeit die 152 perkutan durchgeführte Cholangioskopien an 123 Patienten untersuchte. Hierbei wurden 36 Patienten mit einem Malignomverdacht identifiziert. In davon dreizehn Fällen war die Nutzung des NBI entscheidend Hinsichtlich der Klassifikation und Ausbreitungsdiagnostik (Jang et al. 2017).

Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Untersuchungen wurden bei Bedarf durch den Untersucher um die Anwendung des NBI ergänzt und in der Gesamtbeurteilung der Untersuchung (gemäß dem klinischen Standard) subsumiert. Eine systematische Dokumentation (z.B. mit deskriptiver Erfassung pathologischer Gefäßmuster) war entsprechend nicht erfolgt und konnte daher in dieser Arbeit nicht erfasst werden. Die impliziten Folgen aus der Anwendung des NBI fließen über die Gesamtbeurteilung entsprechend in die Verdachtsdiagnose nach der Untersuchung (vor ggf. Vorliegen der Histologie) ein.

Verdachtsdiagnosen und Histologie

Die Betrachtung inwiefern klinische Verdachtsdiagnosen im Rahmen des diagnostischen Prozesses revidiert wurden unterliegt einigen Einschränkungen. Zum einen handelt es sich bei den betrachteten Verdachtsdiagnosen um eine klinische Einschätzung die von persönlicher Erfahrung, epidemiologischen Überlegungen und anderen Faktoren beeinflusst wird. So kann beispielsweise trotz benignem histologischen Ergebnis weiterhin der klinische Verdacht auf ein Malignom bestehen bleiben. Dies ist auch auf Grund der eingeschränkten Sensitivität der zur Untersuchung malignomsuspekter Läsionen der Gallenwege zur Verfügung stehenden Verfahren notwendig. Zum anderen ist eine vergleichende Beurteilung hinsichtlich der diagnostischen Ausbeute zwischen den beiden Gruppen schon allein auf Grund der Fallzahl eingeschränkt: in zehn Fällen der Untersuchungs- und zwölf der Kontrollgruppe wurde bei klinischem Neoplasieverdacht eine Histologie gewonnen. Dies wird durch die generell niedrige Sensitivität solcher Biopsien, hier werden teilweise weniger als 50% (Walter et al. 2016) beschrieben, aggraviert. Des Weiteren wird die

Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen durch die zuvor beschriebene Diskrepanz in der Modalität der Zangenbiopsien weiter eingeschränkt.

Da oftmals auf eine operative histologische Sicherung zu Gunsten einer klinischen Observation im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung zunächst verzichtet wird, wurden, wenn vorhanden, Verlaufsdaten betrachtet. Insgesamt wurden im weiteren Observationszeitraum drei Verdachtsdiagnosen revidiert. Die vorliegenden Verlaufsdaten sind sehr heterogen – zum einen was den zeitlichen Abstand zwischen Entlassung und erneuter Datenerfassung angeht, zum anderen was die Qualität der Verlaufsdaten angeht (diese reicht von einem ausführlichen gastroenterologischen Entlassbrief nach erneutem stationären Aufenthalt bis zu einem unfallchirurgischen Ambulanzbrief nach kurzer Vorstellung in der Notaufnahme in dem lediglich ein „der Patient ist ansonsten beschwerdefrei“ dokumentiert wurde). Zusätzlich lagen für 23 Untersuchungen gar keine Verlaufsdaten vor. Entsprechend kann auch hier jenseits eines deskriptiven Charakters keine zuverlässige Interpretation erfolgen. Im Gegensatz dazu ist die Datenqualität der anderen Verdachtsdiagnosen (vor und nach der Ductoskopie sowie nach Vorliegen der Histologie) gut und der diagnostische Prozess, der zu den einzelnen Verdachtsdiagnosen führt, stringent nachzuvollziehen. Auf Grund der jeweils niedrigen Fallzahlen in den Subgruppen erfolgt eine reine Deskription, welche ergänzend zu den Abbildungen 4, 5 und 6 hier ausformuliert wird:

An den initialen Verdachtsdiagnosen wurde in jeweils ca. zwei Dritteln der Fälle festgehalten. Der initiale Verdacht auf ein isoliertes Steinleiden bestätigte sich in 64,9% der Fälle (61,5% in der Untersuchungs- und 66,7% in der Kontrollgruppe), auf eine nicht-neoplastische Läsion in 66,6% der Fälle (87,5% in der Untersuchungs- und 53,9% in der Kontrollgruppe) und in 60,5% der Fälle blieb der klinische Neoplasieverdacht bestehen (55,6% in der Untersuchungs- und 65% in der Kontrollgruppe).

Der zusätzliche klinische diagnostische Nutzen der Ductoskopie kommt viel mehr in den übrigen Fällen zu tragen, so wurde die Verdachtsdiagnose eines isolierten Steinleidens in 5,4% (0% in der Untersuchungs- und 8,3% in der Kontrollgruppe) und bei der Verdachtsdiagnose einer nicht-neoplastischen

Läsion in einem Drittel (12,5% in der Untersuchungs- und 46,1% in der Kontrollgruppe) zu einem Malignitätsverdacht revidiert. Umgekehrt hingegen konnte man in zwei Fällen (5,3%) mit initialem Neoplasieverdacht im Verlauf von einem Normalbefund ausgehen (11,1% in der Untersuchungs-, 0% in der Kontrollgruppe). Bei einem (2,6%) weiteren Patienten (0% in der Untersuchungs- und 5% in der Kontrollgruppe) wurde ein isoliertes Steinleiden als Pendant der stenotischen Kontrastmittelaussparung identifiziert.

Unter Annahme, dass dieses „Herabstufen“ der Verdachtsdiagnose korrekt erfolgte (um diese Annahme zu untermauern wäre eine einheitliche und längerer systematische Nachbeobachtungszeit notwendig gewesen) erspart dies einem von zwölf Patienten eine klinische Observation und eine längere Phase persönlicher Ungewissheit. Zusätzlich wurde in 29,0% der Fälle der Neoplasieverdacht hin zu einer entzündlichen Läsion revidiert (33,3% in der Untersuchungs- und 25% in der Kontrollgruppe). Auch hier wäre eine längere und systematische Nachbeobachtungsphase wünschenswert gewesen, denn obwohl eine solche „Herabstufung“ im klinischen Alltag nicht leichtfertig getroffen wird, ist die Irrtumswahrscheinlichkeit potentiell höher, als wenn sich visuell ein Normalbefund oder ein eindeutiges, entfernbares Konkrement fand.

Besondere Anwendungsfälle des CHF-Y0010

Wie zuvor erwähnt, sind im Anhang 1 Fallberichte über besondere Anwendungsfälle des CHF-Y0010 aufgeführt. In einem Fall (Patient #62) waren sämtliche konservativen Versuche gescheitert einen migrierten Stent zu bergen. Unter Nutzung des Prototypens gelang ein Greifen mit der Faszange und ein Bergen des Stents. Es trat eine postinterventionelle Pankreatitis auf.

In einem weiteren Fall (Patient #55) entpuppte sich ein Konkrementverdacht als ein benigner Polyp der Gallenwege, am ehesten im Rahmen einer alten Echinokokkose. Es erfolgte die endoskopische Polypektomie mit Hilfe einer regulären Schlinge in zwei Sitzungen. In der zweiten Sitzung trat eine konservativ behandelbare Perforation auf.

Eine Patientin (#67) wurde zur Hemihepatektomie bei intraductaler Raumforderung zugewiesen. In einem externen größeren Zentrum war bereits

eine Cholangioskopie mittels Spyglass DS und die mehrfache histologische (benigne) Sicherung erfolgt. Der Polyp konnte interventionell vollständig und komplikationsfrei und ohne Nachweis einer Malignität ektomiert werden.

Das CHF-Y0010 kam des Weiteren zur APC eines intraductalen Adenomrasens zum Einsatz. Diese Patientin (#27) wird in regelmäßigen Abständen behandelt. Vor und nach Verfügbarkeit des CHF-Y0010 am Zentrum wurde ein ultra-dünnes Endoskop verwendet. Im Rahmen der letzten Wiedervorstellung unter Nutzung eines ultra-dünnen Endoskops gelang bei nun relativer Stenose das Einspiegeln in den Gang damit nicht mehr und das Spyglass DS kam zur Anwendung.

Sicherheit der Ductoskopie mit dem CHF-Y0010

Die Erfassung von Komplikationen erfolgte auf drei Ebenen:

- Komplikationen während des Eingriffs oder in der Aufwachphase
- im Übrigen stationären Aufenthalt bis zur Entlassung
- bis zu einer Wiedervorstellung oder Eingang einer hinreichenden externen Dokumentation

Auf Grund des retrospektiven Designs ist die Nachbeobachtungszeit bereits in der zweiten Ebene sehr heterogen auf Grund unterschiedlich langer Verweildauern. Die dritte Ebene erfasst zwar noch viele der Patienten, ermangelt aber, wie zuvor beschrieben, einer strukturierten Erfassung der relevanten Aspekte sowie einheitlicher und ausreichend langer Intervalle der Nachbeobachtung.

Direkte prozeduralen Komplikationen traten in keiner der beiden Gruppen auf. Als Datengrundlage diente zum einen der Befundbericht der Cholangioskopie und das Sedierungsprotokoll – hier werden in der täglichen Praxis relevante Komplikationen systematisch erfasst. Eine ergänzende Gegenkontrolle erfolgte durch Abgleich mit einer separaten, von der Endoskopiepflege verwalteten Buchführung über Komplikationen im Rahmen der Endoskopie. Zu beachten ist jedoch, dass geringgradigere, passagere Vorkommnisse möglicherweise nicht dokumentiert wurden (wie z.B. die Notwendigkeit eines Esmarch-Handgriffs bei passagerem leichtem Sättigungsabfall etc.).

Wie bereits zuvor erwähnt wurden in dieser Arbeit nur durchgeführte (unabhängig davon ob technisch oder klinisch erfolgreich oder nicht) Ductoskopien erfasst. Die Intention zur Cholangioskopie, die z.B. auf Grund der Ergebnisse oder Komplikationen einer vorangegangenen ERC(P) letztlich nicht durchgeführt wurde (wie beispielsweise eine relevante Blutung nach Sphincterotomie), kann auf Grund des retrospektiven Designs nicht valide erfasst werden. Ebenso wurden mehrzeitige Untersuchungen die ggf. in Vorbereitung auf eine Ductoskopie im Verlauf beispielsweise eine weitere Papillotomie oder Ballondilatation durchführten nicht berücksichtigt. Entsprechend kann über Komplikationen in diesen Fällen keine Aussage getroffen werden. Dieser Selektionseffekt kann das seltene Auftreten bzw. Fehlen der häufig unmittelbar auftretenden Komplikationen wie Blutung, Perforation und kardiopulmonale Komplikationen in dieser Arbeit erklären. Andererseits berichten z.B. auch Ghersi et al. 2015, dass im Rahmen einer Cholangioskopie Komplikationen wie Blutungen und Perforationen vergleichsweise selten auftreten. In der Literatur sind die Komplikationen im Rahmen einer reinen ERCP (mit oder ohne Papillotomie) für eine Blutung mit 0,76% (Loperfido et al. 1998) bis 2% (Freeman et al. 1996), eine Perforation mit 0,4% (Williams et al. 2007) bis 1,1% (Christensen et al. 2004) sowie kardiopulmonale Komplikationen mit 0,2% (Masci et al. 2001) bis 2,3% (Christensen et al. 2004) angegeben. Eine Aussage ist also nur zum potentiellen additiven Risiko der Cholangioskopie selbst möglich, sowohl im Rahmen der DOC als auch der mother-baby Cholangioskopie.

Die bisher zu dieser Fragestellung publizierten Ergebnisse sind inkonklusiv. So berichten beispielsweise Sethi et al. 2011 über erhöhte Komplikationsraten wenn zusätzlich eine Ductoskopie durchgeführt wurde, die Arbeit von Hammerle et al. 2012 konnte keinen signifikanten Unterschied herausarbeiten. Potentiell assoziierte Komplikationen, die sich erst im Anschluss der Untersuchung bzw. im weiteren stationären Verlauf zeigten, wurden in der stationären Verlaufsdokumentation sowie den Entlassbriefen systematisch erfasst. Diese traten in 27% der Untersuchungen auf (ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen). Im Vergleich mit den für eine reine

ERC(P) (mit oder ohne Sphincterotomie) publizierten Komplikationsraten zeigt sich v.a. mit 8% ein relativ häufigeres Auftreten einer Pankreatitis (vgl. 1,3% bei Loperfido et al. 1998 bis 7,2% bei Vandervoort et al. 2002). Berücksichtigt man jedoch, dass der stärkste Prädiktor einer Post-ERCP-Pankreatitis die Art der Intervention innerhalb der ERC(P) darstellt (Abbas et al. 2020), muss das Auftreten einer Pankreatitis als Folge der Cholangioskopie in Zusammenhang mit einer durchgeführten Intervention gestellt werden. Allen vier Pankreatitisfällen in der Untersuchungsgruppe ging eine cholangioskopische Intervention voraus (einmal EHL – Untersuchung #3, zweimal Bergung eines dislozierten Stents, einmal APC). In der Kontrollgruppe hatten von den vier Fällen drei eine Intervention (einmal EHL, einmal Biopsie und Einlage eines beschichteten selbstexpandierenden Metallstents (cSEMS), einmal konventionell frustrane Schlingenabtragung eines Restadenoms und cholangioskopische Biopsieentnahme). Bei Untersuchung #3 war die EHL eines Konkrements im Cystikusstumpf erfolgt. Bei abdominalen Schmerzen im postinterventionellen Verlauf wurde ein CT des Abdomens durchgeführt. Hier zeigte sich eine ödematöse Schwellung der Papillenregion mit ventrokaudal angrenzender, ca. 1,5 cm im Durchmesser umfassender Abszessformation sowie das Bild einer Peritonitis mit mesenterialen Fettgewebnekrosen und gekammerten Flüssigkeits-kompartimenten im rechten Mittelbauch, daneben Aszites im Unterbauch. Bildgebend fand sich kein Anhalt für eine Pankreatitis. Sonographisch zeigte sich der papillennahe Prozess nach zwei Tagen größenregredient, der Verlauf im Mittelbauch wurde punktiert. Es handelte sich um ein Hämatom ohne Hinweis auf eine Superinfektion. Eine erneute ERC zur Prüfung der Integrität der Gallenwege wurde durchgeführt. Es fand sich kein Extravasat jedoch erneut Konkremente, welche entfernt wurden. Anschließend wurde ein Plastikstent eingelegt. Klinisch zeigte sich eine rasche Besserung unter antibiotischer Therapie mit Meropenem (für insgesamt 7 Tage). Zur Entlassung erfolgte die Oralisierung auf Ciprofloxacin und Metronidazol. Der papillennahe Prozess ließ sich vor Entlassung sonographisch nicht mehr nachweisen. Eine erneute Vorstellung der Patientin in domo erfolgte im weiteren Verlauf nicht mehr.

Auch für die anderen Komplikationen und Symptome zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zu cholangioskopischen Interventionen. Für die mit dem CHF-Y0010 untersuchten Fälle trat in einer von neun Untersuchungen ohne Intervention (11%) eine milde Komplikation auf. Unter Hinzunahme von Zangenbiopsien ergeben sich drei milde Komplikationen in 22 Untersuchungen (14%). Bei den mit dem Spyglass DS untersuchten Patienten traten ohne Intervention eine schwerere und zwei milde Komplikation bei 32 Untersuchungen auf (9%). Unter Hinzunahme von Zangenbiopsien ergeben sich vier schwerere und fünf milde Komplikationen bei 45 Untersuchungen (20%). Dem entgegen stehen die Komplikationsraten bei Cholangioskopien in denen eine Therapie mittels EHL oder APC durchgeführt wurde oder die Extraktion/Resektion von Steinen, Polypen oder migrierten Stents erfolgte. In der CHF-Y0010 Gruppe traten hier in zehn von 17 Untersuchungen (59%) Komplikationen auf (sechs schwerere, vier milde). In der Spyglass DS Gruppe (hier erfolgte kein APC) traten fünf (eine schwerere, vier milde) Komplikationen bei zwölf Untersuchungen auf (42%).

Ein direkter Vergleich mit den für die ERC(P) publizierten Komplikationsraten hinsichtlich einer Infektion (0,57% bei Masci et al. 2001 bis 5,0% bei Christensen et al. 2004) gestaltet sich schwieriger. Zwar trat bei 15% der Untersuchungen Fieber auf, es zeigte sich jedoch unter antibiotischer Therapie kein prolongiertes septisches Krankheitsbild. Im Mittel erfolgte die Entlassung dieser Patienten drei Tage nach der Cholangioskopie.

Eine betagte Patientin der Spyglass DS Gruppe verstarb im stationären Aufenthalt bei hochgradigem Verdacht auf ein fortgeschrittenes cholangiozelluläres Karzinom. Nach der Untersuchung traten Fieber, Schmerzen und ein Abfall der Hb-Konzentration auf, so dass eine Cholangitis und Tumorblutung vermutet wurde. Die Patientin lehnte eine weitere Diagnostik und kausale Therapie ab und verstarb im Rahmen eines „best supportive care“ Konzepts sieben Tage nach der Untersuchung. Dies ist die einzige Patientin bei der die explizite (Verdachts-) Diagnose einer Cholangitis gestellt wurde. Auch in den publizierten Daten zu Cholangitiden als Folge einer Cholangioskopie findet sich eine weite Streuung mit Angaben bis zu 14% (Sethi et al. 2011). Durch die

Betrachtung der Patienten mit Fieber und der Stratifizierung in „major“ und „minor“ Komplikationen, auch unter Berücksichtigung der Hospitalisierung nach der Ductoskopie, werden auch die Fälle von Cholangitiden oder anderer septischer Verläufe, die nicht als eigenständige Diagnose erfasst wurden, in der Auswertung berücksichtigt was zu einem konservativen Bild der Sicherheitsaspekte führt.

Ein weiterer Patient der Kontrollgruppe verstarb im selben Aufenthalt an Komplikationen einer Herzklappen-OP. Die Untersuchung war bei dem Patienten unter Katecholaminen postoperativ auf der Intensivstation erfolgt. Der Patient verstarb mehrere Tage nach der Untersuchung im kombiniert septischen und kardiogenen Schock.

Beide Todesfälle zeigen nach klinischer Einschätzung keinen direkten Zusammenhang mit der Cholangioskopie: der anzunehmende klinische Verlauf ohne die Cholangioskopie ist in beiden Fällen als gleich anzunehmen. Dass bei beiden Untersuchungen das Spyglass DS zum Einsatz kam, ist am ehesten auf die schlechte klinische Gesamtsituation zurückzuführen. Die Wahl des Untersuchers zum primären Einsatz eines Duodenoskops mit der Option einer mother-baby-Cholangioskopie ist möglicherweise der größeren Routine im Einsatz des Duodenoskops geschuldet, daneben ist auch die niedrigere Wahrscheinlichkeit, dass eine zusätzliche Erweiterung der Papille notwendig wird als Selektionskriterium anzunehmen.

Die Komplikationsraten für Tod nach reiner ERC(P) wird in der Literatur zwischen 0,12% (Masci et al. 2001) und 1% (Christensen et al. 2004) angegeben. Diesen, bzw. den zuvor genannten, ERC(P)-Komplikationsraten liegen zwischen 1177 (Christensen et al. 2004) und 5264 (Williams et al. 2007) bzw. 16855 in einem systematischen Review aggregierte (Andriulli et al. 2007) Untersuchungen zu Grunde.

Es traten in keinem Fall in unserem Patientenkollektiv die für die DOC zusätzlich beschriebenen Komplikationen Luftembolie, Herzrhythmusstörungen oder hypoxische Ereignisse auf.

Vergleicht man dazu die Gesamtkomplikationsraten der ERC(P) von 4,0% (Loperfido et al. 1998) bis 15,9% (Christensen et al. 2004) ist neben den bereits

erwähnten Selektionseffekten auch die strenge Wertung klinischer Symptome als Komplikationen in dieser Arbeit zu berücksichtigen. Klammert man flüchtige Befunde wie Schüttelfrost ohne Fieber und rasch selbstlimitierende Bauchschmerzen nach der Untersuchung aus und erfasst nur Komplikationen mit Notwendigkeit einer (längeren) stationären Behandlung wie Pankreatitis und (potentieller) Cholangitis im Sinne einer „major“ Komplikation reduziert sich die Komplikationsrate in diagnostischen (ggf. mit Biopsie) Cholangioskopien auf 0% in der CHF-Y0010 und 3% in der Spyglass DS Gruppe. Auch unter Betrachtung aller Cholangioskopien ergibt sich für die CHF-Y0010 Gruppe eine major-Komplikationsrate von 15% und für die Spyglass DS Gruppe von 9%. Des Weiteren waren auch die als „major“ Komplikation gewerteten Verläufe moderat: lediglich bei zwei Patienten (eine konservativ behandelte Perforation in der Untersuchungsgruppe mit acht Tagen und eine febrile Pankreatitis in der Kontrollgruppe mit elf Tagen) war nach der Untersuchung ein stationärer Aufenthalt von länger als einer Woche nötig. Ferner war kein operatives Eingreifen notwendig und es trat neben dem oben beschriebenen Fall mit Tumorblutung und Entscheid gegen weitere Interventionen kein assoziierter Todesfall auf.

Im Vergleich zwischen der CHF-Y0010 und der Spyglass DS Gruppe zeigt sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Komplikationen. Entsprechend kann man in dieser Betrachtung zentrumsspezifische Effekte (wie Untersuchungsvolumen, Erfahrung der Untersucher etc.) relativieren. Die Aussage, dass eine Cholangioskopie mittels des CHF-Y0010 sich in Sicherheitsaspekten von einer mittels Spyglass DS nicht wesentlich unterscheidet, kann unter Berücksichtigung der stattgehabten Patientenselektion und des erfahrenen Untersuchers getroffen werden. Hinsichtlich seltener Komplikationen wie z.B. einer Luftembolie liegt mit dieser Arbeit in Zusammenschau mit den Arbeiten der Arbeitsgruppen von Beyna (Beyna et al. 2016) und Lee (Lee et al. 2020) eine für diese Indikation verhältnismäßig große Kohorte vor, in der selbige Komplikation nicht mehr auftrat. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass in sehr großen Kollektiven

seltene Komplikationen wie Luftembolien auch für andere endoskopische Untersuchungen insbesondere der ERC(P) berichtet wurden (Afreen et al. 2018 und Finsterer et al. 2010).

Wurde ein Patient im weiteren Verlauf nochmals vorstellig (ambulant oder stationär) oder liegt ein externer Befund nach stationärer Entlassung vor, wurde dies als längerfristige Nachbeobachtung herangezogen. Zu 24% der Untersuchungen liegen keine Daten zur längerfristigen Nachbeobachtung vor. Ferner sind diese Daten weder systematisch erfasst noch ist der Zeitrahmen homogen (wenige Wochen bis mehr als zwei Jahre).

Ein Patient aus der CHF-Y0010 Gruppe verstarb vier Monate nach der Cholangioskopie in einem weiteren stationären Aufenthalt im Rahmen einer Sepsis bei Pneumonie. Ein kausaler Zusammenhang erscheint auf Grund der klinischen Konstellation mit klarem pulmonalem Infektfokus unwahrscheinlich. Selbst bei einer Cholangiosepsis wäre vier Monate nach Cholangioskopie bei einer etablierten PTCD und einem Progress des zu Grunde liegenden Klatskintumors eine Assoziation zur Untersuchung äußerst unwahrscheinlich.

Schlussfolgerung

Die Nutzung des CHF-Y0010 unter klinischen Alltagsbedingungen ist in der Hand eines erfahrenen Untersuchers und adäquater Selektion des Patientengutes sicher, machbar und erfolgversprechend.

Die Arbeit von Lee et al. 2020 zeigt einen relevanten Vorteil bzgl. des technischen Erfolgs und der Untersuchungszeit des CHF-Y0010 im Vergleich zu konventionellen ultra-dünnen Endoskopen. Die Nutzung von Hilfsmitteln zum Vorspiegeln war nur in Ausnahmefällen nötig (ähnlich in der Spyglass DS Gruppe). Trotz des größeren Durchmessers wurde die klinisch festgelegte Zieltiefe nicht seltener erreicht als in der Vergleichsgruppe jedoch ist für die Untersuchung des Ductus Pancreaticus in vielen Indikationen der Gangdurchmesser primär nicht weit genug für das CHF-Y0010. Auch bei voroperierten Patienten war die Untersuchung in beiden Gruppen gleich erfolgreich.

Hinsichtlich aufgetretener Komplikationen findet sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen, die Modalität einer durchgeführten Intervention scheint diesbezüglich ursächlich führend. Schwerste Komplikationen traten in keinem Fall auf.

Insbesondere durch die optischen Eigenschaften und die Verfügbarkeit eines großen Arbeitskanals, im Vergleich zum weitläufig etablierten Spyglass DS als mother-baby-System, zeigt sich für spezielle klinische Fragestellungen ein Zusatznutzen für das CHF-Y0010 bis hin zur Vermeidung eines operativen Eingriffes. Entsprechend wäre die regelhafte klinische Verfügbarkeit eines solchen direkten Cholangioskops für cholangioskopierende Zentren wünschenswert, wenn auch vermutlich nicht täglich davon Gebrauch gemacht würde.

Eine vergleichende Aussage über die Qualität mittels des CHF-Y0010 gewonnener histologischer Proben im Vergleich zum Spyglass DS oder die visuelle Klassifizierbarkeit suspekter Läsionen lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht treffen und sollte am ehesten durch eine prospektive, randomisiert kontrollierte Arbeit mit einem ausgedehnten Nachbeobachtungszeitraum (zur Erfassung von Befundveränderungen über die Zeit) adressiert werden.

5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Evaluation von Sicherheit, technischer Machbarkeit, klinischem Erfolg und klinischem Nutzen einer Ductoskopie der Gallenwege oder des Pankreasgangs mit dem Prototypen CHF-Y0010 im Vergleich zum breit verfügbaren mother-baby Alternativverfahren mittels Spyglass DS unter klinischen Realbedingungen. Hierfür erfolgte die retrospektive Analyse der 97 im Zeitraum von Juli 2016 bis Oktober 2018 am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart durchgeführten Ductoskopien. Davon wurden 39 mittels des CHF-Y0010 und 57 mittels Spyglass DS durchgeführt (dazu eine mit einem ultradünnen Endoskop).

Die Sicherheit und Machbarkeit der Untersuchung unterschied sich nicht: in beiden Gruppen gelang das Vorspiegeln zumeist ohne Hilfsmittel (<10%), die Zielstruktur wurde in beiden Gruppen in 90% der Fälle erreicht. In den übrigen 10% der Fälle gelang die Intubation der Papille mit dem CHF-Y0010 in zwei Fällen (5%) nicht. In der Untersuchungsgruppe war das zu untersuchende Gangsystem weiter und es wurde häufiger eine dedizierte Öffnung oder Erweiterung der Papille durchgeführt. Ein voroperierter Situs war im Vergleich zu den mittels Spyglass DS untersuchten Patienten kein Hinderungsgrund die Untersuchung erfolgreich und sicher durchzuführen.

Ein vorzeitiger Abbruch der Untersuchung auf Grund prozedur- oder anästhesieassoziierter Komplikationen war in keiner Untersuchung notwendig. Die postprozedural aufgetretenen Symptome und Komplikationen unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (31% in der Untersuchungs- und 25% in der Kontrollgruppe). Der numerische Unterschied verschwindet, wenn berücksichtigt wird, ob eine Intervention durchgeführt wurde. Schwerste Komplikationen traten nicht auf, zwei Patienten der Vergleichsgruppe verstarben im Aufenthalt ohne dass der mutmaßliche Verlauf ohne die Ductoskopie different gewesen wäre.

Die Durchleuchtungszeit war in der Untersuchungsgruppe im Mittel vier Minuten kürzer als in der Kontrollgruppe ($p=0,045$), für Untersuchungen vor 2018 zeigte sich auch ein signifikant niedrigeres Dosisflächenprodukt ($p=0,016$).

Hinsichtlich des klinischen Erfolgs und Nutzens war in allen Untersuchungen mit dem CHF-Y0010, in denen ein Einspiegeln bis zur Zielstruktur gelang, die intendierte Intervention technisch erfolgreich. Hinsichtlich des Nachweises maligner Zellen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen jedoch wurden in der Untersuchungsgruppe mit 77% signifikant häufiger Ductoskopien mit einer Biopsie oder Intervention durchgeführt als in der Vergleichsgruppe mit 54%.

In beiden Gruppen führten Ductoskopie und ggf. Histologiegewinnung (und potentiell der zeitliche Verlauf) zu einer Revision der initialen Verdachtsdiagnose in rund einem Drittel der Fälle. Hierbei wurde auf Grund der makroskopischen Aspekte der Ductoskopie in 28% der Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 (25% in der Kontrollgruppe) die initiale Verdachtsdiagnose revidiert. In 8% der Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 (7% in der Kontrollgruppe) erfolgte eine Revision nicht auf Grund makroskopischer Aspekte sondern nach Vorliegen des histologischen Ergebnisses. Vergleichende Aussagen zwischen den beiden Gruppen zur diagnostischen Sicherheit einschließlich der visuellen Klassifikation von Gangläsionen oder der Qualität der histologischen Proben lassen sich anhand der verfügbaren Daten nicht treffen.

Die Verweildauer war in der Untersuchungsgruppe mehr als eineinhalb Tage kürzer als in der Kontrollgruppe, die mittels des CHF-Y0010 untersuchten Patienten zeigten jedoch auch weniger Komorbiditäten.

Der klinische Vorzug des CHF-Y0010 zeigte sich insbesondere in speziellen individuellen Fragestellungen v.a. im Bezug auf Übersicht, Auflösung und Nutzung konventioneller Werkzeuge (z.B. für Polypektomien) und führte in einzelnen Fällen zur Vermeidung eines operativen Eingriffes, statistisch findet sich jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Indikationsstellung eines operativen Eingriffes.

In den Händen eines erfahrenen Untersuchers und einer adäquaten Selektion des Patientenkollektivs bietet das CHF-Y0010 in speziellen Fragestellungen einen relevanten Vorteil gegenüber einem mother-baby System wie dem Spyglass DS. Hier handelt es sich neben Aspekten der Bildqualität und

Detailgenauigkeit vor allem um das nutzbare Instrumentarium (wie Schlingen zur Polypektomie oder die Möglichkeit der APC). Den Vorteil gegenüber ultradünnen Gastroskopen stellten bereits andere Arbeiten heraus. Der Gerätepark cholangioskopischer Zentren wäre durch ein solches dediziertes Cholangioskop bereichert. Um potentielle Vorteile im Hinblick auf visuelle Klassifikation von Läsionen (z.B. auch mit Hilfe virtueller Chromoendoskopie), Güte und diagnostische Ausbeute der histologischen Proben zu evaluieren sind weitere, möglichst randomisiert kontrollierte Arbeiten notwendig. Dasselbe gilt für eine Validierung strahlenhygienischer Aspekte durch Nutzung der DOC mittels des CHF-Y0010.

6. Literaturverzeichnis

- Abbas, A., Sethi, S., Vidyarthi, G. und Taunk, P. (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, 736-742, doi: 10.1002/jgh3.12341.
- Afreen, L. K., Bryant, A. S., Nakayama, T., Ness, T. J., Jones, K. A., Morgan, C. J., Wilcox, C. M. und Phillips, M. C. (2018). **Incidence of Venous Air Embolism During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography.** *Anesth Analg* 127, 420-423, doi: 10.1213/ANE.0000000000003566.
- Albert, J. G., Friedrich-Rust, M., Elhendawy, M., Trojan, J., Zeuzem, S. und Sarrazin, C. (2011). **Peroral cholangioscopy for diagnosis and therapy of biliary tract disease using an ultra-slim gastroscope.** *Endoscopy* 43, 1004-1009, doi: 10.1055/s-0030-1256623.
- Andriulli, A., Loperfido, S., Napolitano, G., Niro, G., Valvano, M. R., Spirito, F., Pilotto, A. und Forlano, R. (2007). **Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies.** *Am J Gastroenterol* 102, 1781-1788, doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x.
- Beyna, T., Farnik, H., Sarrazin, C., Gerges, C., Neuhaus, H. und Albert, J. G. (2016). **Direct retrograde cholangioscopy with a new prototype double-bending cholangioscope.** *Endoscopy* 48, 929-933, doi: 10.1055/s-0042-110395.
- Bisceglia, M., Simeone, A., Forlano, R., Andriulli, A. und Pilotto, A. (2009). **Fatal systemic venous air embolism during endoscopic retrograde cholangiopancreatography.** *Adv Anat Pathol* 16, 255-262, doi: 10.1097/PAP.0b013e3181aab793.
- Brauer, B. C. und Shah, R. J. (2014). **Cholangioscopy in liver disease.** *Clin Liver Dis* 18, 927-944, doi: 10.1016/j.cld.2014.07.010.
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. und MacKenzie, C. (1987). **A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation.** *Journal of Chronic Diseases* 40, 373-383, doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Chen, Y. K., Parsi, M. A., Binmoeller, K. F., Hawes, R. H., Pleskow, D. K., Slivka, A., Haluszka, O., Petersen, B. T., Sherman, S., Devière, J., Meisner, S., Stevens, P. D., Costamagna, G., Ponchon, T., Peetermans, J. A. und Neuhaus, H. (2011). **Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos).** *Gastrointest Endosc* 74, 805-814, doi: 10.1016/j.gie.2011.04.016.
- Christensen, D. M., Strange, J. E., Gislason, G., Torp-Pedersen, C., Gerds, T., Fosbøl, E. und Phelps, M. (2020). **Charlson Comorbidity Index Score and Risk of Severe Outcome and Death in Danish COVID-19 Patients.** *J Gen Intern Med* 35, 2801-2803, doi: 10.1007/s11606-020-05991-z.
- Christensen, M., Matzen, P., Schulze, S. und Rosenberg, J. (2004). **Complications of ERCP: a prospective study.** *Gastrointestinal Endoscopy* 60, 721-731, doi: 10.1016/s0016-5107(04)02169-8.
- Donepudi, S., Chavalitdhamrong, D., Pu, L. und Draganov, P. V. (2013). **Air embolism complicating gastrointestinal endoscopy: A systematic review.** *World J Gastrointest Endosc* 5, 359-365, doi: 10.4253/wjge.v5.i8.359.
- Efthymiou, M., Raftopoulos, S., Antonio Chirinos, J. und May, G. R. (2012). **Air embolism complicated by left hemiparesis after direct cholangioscopy with an intraductal balloon anchoring system.** *Gastrointest Endosc* 75, 221-223, doi: 10.1016/j.gie.2011.01.038.

- Finsterer, J., Stöllberger, C. und Bastovansky, A. (2010). **Cardiac and cerebral air embolism from endoscopic retrograde cholangio-pancreatography**. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22, 1157-1162, doi: 10.1097/MEG.0b013e32833c5459.
- Freeman, M. L., Nelson, D. B., Sherman, S., Haber, G. B., Herman, M. E., Dorsher, P. J., Moore, J. P., Fennerty, M. B., Ryan, M. E., Shaw, M. J., Lande, J. D. und Pheley, A. M. (1996). **Complications of endoscopic biliary sphincterotomy**. *N Engl J Med* 335, 909-918, doi: 10.1056/NEJM199609263351301.
- Gazzaniga, G. M., Faggioni, A., Bondanza, G., Cogolo, L., Filauro, M. und Pastorino, G. (1983). **Percutaneous transhepatic cholangioscopy**. *Int Surg* 68, 357-360.
- Gerhards, M. F., Vos, P., van Gulik, T. M., Rauws, E. A., Bosma, A. und Gouma, D. J. (2001). **Incidence of benign lesions in patients resected for suspicious hilar obstruction**. *Br J Surg* 88, 48-51, doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01607.x.
- Gherzi, S., Fuccio, L., Bassi, M., Fabbri, C. und Cennamo, V. (2015). **Current status of peroral cholangioscopy in biliary tract diseases**. *World J Gastrointest Endosc* 7, 510-517, doi: 10.4253/wjge.v7.i5.510.
- Hammerle, C. W., Haider, S., Chung, M., Pandey, A., Smith, I., Kahaleh, M. und Sauer, B. G. (2012). **Endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications in the era of cholangioscopy: is there an increased risk?** *Dig Liver Dis* 44, 754-758, doi: 10.1016/j.dld.2012.04.024.
- Hann, A., Zizer, E., Egger, K., Allescher, H.-D. und Meining, A. (2018). **Fatal outcome due to CO2 emboli during direct cholangioscopy**. *Gut* 67, 1378-1379, doi: 10.1136/gutjnl-2017-313988.
- Iqbal, S. und Stevens, P. D. (2009). **Cholangiopancreatography for targeted biopsies of the bile and pancreatic ducts**. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 19, 567-577, doi: 10.1016/j.giec.2009.06.005.
- Ishida, Y., Itoi, T. und Okabe, Y. (2015). **Can image-enhanced cholangioscopy distinguish benign from malignant lesions in the biliary duct?** *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 29, 611-625, doi: 10.1016/j.bpg.2015.05.007.
- Ishida, Y., Okabe, Y., Yasumoto, M., Naito, Y., Nakama, Y., Kitasato, Y., Ishikawa, H., Hisaka, T., Tsuruta, O. und Torimura, T. (2018). **Ex vivo magnifying endoscopic observation of bile duct mucosa using narrowband imaging**. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 25, 433-439, doi: 10.1002/jhbp.581.
- Itoi, T., Moon, J. H. und Waxman, I. (2011). **Current status of direct peroral cholangioscopy**. *Dig Endosc* 23 *Suppl 1*, 154-157, doi: 10.1111/j.1443-1661.2011.01114.x.
- Jang, J. W., Noh, D. H., Paik, K.-H., Kim, S. H., Paik, I.-H. und Jung, S. H. (2017). **Effectiveness of cholangioscopy using narrow band imaging for hepatobiliary malignancies**. *Ann Surg Treat Res* 93, 125-129, doi: 10.4174/astr.2017.93.3.125.
- Kawai, K., Nakajima, M., Akasaka, Y., Shimamotu, K. und Murakami, K. (1976). **Eine neue endoskopische Technik: Die perorale Choledocho-Pankreatikoskopie**. *Leber Magen Darm* 6, 121-124.
- Kouzu, T. und Sato, H. (1984). **Endoscopic laser treatment of intrahepatic stones**. *Prog Clin Biol Res* 152, 321-332.
- Lee, Y. N., Moon, J. H., Choi, H. J., Kim, H. K., Lee, H. W., Lee, T. H., Choi, M. H., Cha, S.-W., Cho, Y. D. und Park, S.-H. (2019). **Tissue acquisition for diagnosis of biliary strictures using peroral cholangioscopy or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration**. *Endoscopy* 51, 50-59, doi: 10.1055/a-0645-1395.
- Lee, Y. N., Moon, J. H., Lee, T. H., Choi, H. J., Itoi, T., Beyna, T. und Neuhaus, H. (2020). **Prospective randomized trial of a new multibending versus conventional ultra-slim endoscope for peroral cholangioscopy without device or endoscope assistance (with video)**. *Gastrointest Endosc* 91, 92-101, doi: 10.1016/j.gie.2019.08.007.

- Lo, S. K., Fujii-Lau, L. L., Enestvedt, B. K., Hwang, J. H., Konda, V., Manfredi, M. A., Maple, J. T., Murad, F. M., Pannala, R., Woods, K. L. und Banerjee, S. (2016). **The use of carbon dioxide in gastrointestinal endoscopy.** *Gastrointest Endosc* 83, 857-865, doi: 10.1016/j.gie.2016.01.046.
- Loperfido, S., Angelini, G., Benedetti, G., Chilovi, F., Costan, F., Berardinis, F. de, Bernardin, M. de, Ederle, A., Fina, P. und Fratton, A. (1998). **Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study.** *Gastrointestinal Endoscopy* 48, 1-10, doi: 10.1016/s0016-5107(98)70121-x.
- Mariani, A., Segato, S., Anderloni, A., Cengia, G., Parravicini, M., Staiano, T., Tontini, G. E., Lochis, D., Cantù, P., Manfredi, G., Amato, A., Bargiggia, S., Bernasconi, G., Lella, F., Berni Canani, M., Beretta, P., Ferraris, L., Signorelli, S., Pantaleo, G., Manes, G., Testoni, P. A., Prada, A., Iritano, E., Lesinigo, E., Mezzi, G. S. und Nucci, G. de (2019). **Prospective evaluation of ERCP performance in an Italian regional database study.** *Dig Liver Dis* 51, 978-984, doi: 10.1016/j.dld.2018.12.021.
- Masci, E., Toti, G., Mariani, A., Curioni, S., Lomazzi, A., Dinelli, M., Minoli, G., Crosta, C., Comin, U., Fertitta, A., Prada, A., Passoni, G. R. und Testoni, P. A. (2001). **Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study.** *Am J Gastroenterol* 96, 417-423, doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03594.x.
- Moon, J. H., Choi, H. J. und Ko, B. M. (2011). **Therapeutic role of direct peroral cholangioscopy using an ultra-slim upper endoscope.** *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18, 350-356, doi: 10.1007/s00534-010-0353-6.
- Mutignani, M., Albert, J. G. und Fabbri, C. (2020). **Endotherapy in biliopancreatic diseases. ERCP meets EUS : two techniques for one vision,** Springer, Cham.
- Navaneethan, U., Hasan, M. K., Lourdasamy, V., Njei, B., Varadarajulu, S. und Hawes, R. H. (2015). **Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review.** *Gastrointest Endosc* 82, 608-14.e2, doi: 10.1016/j.gie.2015.04.030.
- Park, M.-S., Kim, T. K., Kim, K. W., Park, S. W., Lee, J. K., Kim, J.-S., Lee, J. H., Kim, K. A., Kim, A. Y., Kim, P. N., Lee, M.-G. und Ha, H. K. (2004). **Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP.** *Radiology* 233, 234-240, doi: 10.1148/radiol.2331031446.
- Pohl, J. und Ell, C. (2011). **Direct transnasal cholangioscopy with ultraslim endoscopes: a one-step intraductal balloon-guided approach.** *Gastrointest Endosc* 74, 309-316, doi: 10.1016/j.gie.2011.02.022.
- Pohl, J., Meves, V. C., Mayer, G., Behrens, A., Frimberger, E. und Ell, C. (2013). **Prospective randomized comparison of short-access mother-baby cholangioscopy versus direct cholangioscopy with ultraslim gastroscopes.** *Gastrointest Endosc* 78, 609-616, doi: 10.1016/j.gie.2013.04.177.
- Quan, H., Li, B., Couris, C. M., Fushimi, K., Graham, P., Hider, P., Januel, J.-M. und Sundararajan, V. (2011). **Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries.** *Am J Epidemiol*, 676-682.
- Radovanovic, D., Seifert, B., Urban, P., Eberli, F. R., Rickli, H., Bertel, O., Puhan, M. A. und Erne, P. (2014). **Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012.** *Heart*, 288-294.
- Sadeghi, A., Mohamadnejad, M., Islami, F., Keshtkar, A., Biglari, M., Malekzadeh, R. und Eloubeidi, M. A. (2016). **Diagnostic yield of EUS-guided FNA for malignant biliary stricture: a systematic review and meta-analysis.** *Gastrointest Endosc* 2, 290-298.e1.

- Sethi, A., Chen, Y. K., Austin, G. L., Brown, W. R., Brauer, B. C., Fukami, N. N., Khan, A. H. und Shah, R. J. (2011). **ERCP with cholangiopancreatography may be associated with higher rates of complications than ERCP alone: a single-center experience.** *Gastrointest Endosc* 2, 251-256.
- Shah, R. J. (2015). **Innovations in Intraductal Endoscopy: Cholangioscopy and Pancreatocopy.** *Gastrointest Endosc Clin N Am* 4, 779-792.
- Sioulas, A. D., El-Masry, M. A., Groth, S., Schachschal, G., Anders, M., Rosch, T. und Denzer, U. (2017). **Prospective evaluation of the short access cholangioscopy for stone clearance and evaluation of indeterminate strictures.** *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 1, 96-103.
- Sun, B., Moon, J. H., Cai, Q., Rerknimitr, R., Ma, S., Lakhtakia, S., Ryozaawa, S., Kutsumi, H., Yasuda, I., Shiomi, H., Li, X., Li, W., Zhang, X., Itoi, T., Wang, H. P., Qian, D., Wong Lau, J. Y., Yang, Z., Ji, M., Hu, B. und Club, A.-P. E. (2018). **Review article: Asia-Pacific consensus recommendations on endoscopic tissue acquisition for biliary strictures.** *Aliment Pharmacol Ther* 2, 138-151.
- Tabibian, J. H., Visrodia, K. H., Levy, M. J. und Gostout, C. J. (2015). **Advanced endoscopic imaging of indeterminate biliary strictures.** *World J Gastrointest Endosc* 18, 1268-1278.
- Urakami, Y. (1980). **Peroral cholangiopancreatography (PCPS) and peroral direct cholangioscopy (PDCS).** *Endoscopy* 1, 30-37.
- Urakami, Y., Seifert, E. und Butke, H. (1977). **Peroral direct cholangioscopy (PDCS) using routine straight-view endoscope: first report.** *Endoscopy* 9, 27-30.
- Vandervoort, J., Soetikno, R. M., Tham, T. C., Wong, R. C., Ferrari, A. P., JR, Montes, H., Roston, A. D., Slivka, A., Lichtenstein, D. R., Ruymann, F. W., van Dam, J., Hughes, M. und Carr-Locke, D. L. (2002). **Risk factors for complications after performance of ERCP.** *Gastrointest Endosc*, 652-656.
- Walter, D., Peveling-Oberhag, J., Schulze, F., Bon, D., Zeuzem, S., Friedrich-Rust, M. und Albert, J. G. (2016). **Intraductal biopsies in indeterminate biliary stricture: Evaluation of histopathological criteria in fluoroscopy- vs. cholangioscopy guided technique.** *Dig Liver Dis* 7, 765-770.
- Williams, E. J., Taylor, S., Fairclough, P., Hamlyn, A., Logan, R. F., Martin, D., Riley, S. A., Veitch, P., Wilkinson, M., Williamson, P. J. und Lombard, M. (2007). **BSG Audit of ERCP. Are we meeting the standards set for endoscopy? Results of a large-scale prospective survey of endoscopic retrograde cholangio-pancreatograph practice.** *Gut*, 821-829.
- Xu, M. M. und Kahaleh, M. (2016). **Recent developments in choledochoscopy: technical and clinical advances.** *Clin Exp Gastroenterol*, 119-124.
- Zavascki, A. P. und Fuchs, S. C. (2007). **The need for reappraisal of AIDS score weight of Charlson comorbidity index.** *J Clin Epidemiol*, 867-868.

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde von Manuel Pagitz selbstständig verfasst. Dies umfasst neben der Literaturrecherche und dem Textteil auch sämtliche Tabellen sowie die Abbildungen 1 bis 17. Das verwendete Bildmaterial aus den Fallberichten in Anlage 1 (Abbildungen 7 bis 17) wurde in uneditierter Form von Prof. Dr. J. G. Albert zur Verfügung gestellt, der auch an der grundlegenden Konzeption beteiligt war und gemeinschaftlich mit Herrn PD Dr. J. Peveling-Oberhag die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert hat.

Die ausgewerteten Untersuchungen wurden vorwiegend 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).

Die Abteilung für Medizincontrolling des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart stellte die aus den codierten OPS-Codes generierte Patientenliste zur Verfügung. Die Extraktion und Aufbereitung der Daten aus den klinischen Befunden erfolgte ausschließlich durch Manuel Pagitz.

8. Veröffentlichungen

Teile aus der Einleitung der vorliegenden Dissertationsschrift wurden inhaltlich bereits im Rahmen eines Buchkapitels veröffentlicht:

Mutignani, M., Albert, J. G. und Fabbri, C. (Herausgeber) (2020).

Endotherapy in biliopancreatic diseases. ERCP meets EUS : two techniques for one vision, Springer, Cham. ISBN 978-3-030-42568-5
Kapitel 21 „Ductoscopy“, Seiten 235-242
Kapitelautoren: Pagitz, M.; Albert, J. G.

Der Fall Patient #55 (Anhang 1) wurde auf eine Stuttgarter Workshop sowie als Videobeitrag auf einem Kongress vorgestellt:

Pagitz, M. und Albert J. G.

Der interessante Fall aus dem RBK

17. Workshop des „Stuttgarter Arbeitskreises für Gastroenterologie und Endoskopie“, 25.11.2017, Stuttgart

Pagitz, M.

Cholangioskopische Polypektomie eines Granulationsgewebepolypen der intrahepatischen Gallenwege

72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie, Dresden; Videoforum Endoskopie: Der Fallmarathon in Dresden, 15.09.2017

Der Fall Patient #67 (Anhang 1) wurde auf einem Kongress vorgestellt:

Pagitz, M., Stahl, P., Dahlke, M. H. und Albert J. G.

Cholangioskopische Polypektomie: kurative Therapie im intrahepatischen Gallenwegssystem mit einem Cholangioskop-Prototyp

49. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren e.V., Stuttgart; Videositzung „Varia“, 28.03.2019

Erste Daten zu cholangioskopischen Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 und dem Spyglass DS am Robert Bosch Krankenhaus waren vor Beginn der systematischen Auswertung dieser Arbeit auf einem Kongress veröffentlicht worden:

Pagitz, M., Albert, J. G., Lubomierski, N., Peveling-Oberhag, J., Schneider, M., Schäfer, C. und Rothfuß, K.

Sicherheit und Outcome bei der direkten retrograden Cholangioskopie (DRC) mit einem ultra-dünnen Endoskop-Prototypen und der peroralen Cholangioskopie mit einem direkten Visualisierungssystem via Arbeitskanal eines Duodenoskops: erste Daten einer Machbarkeitsstudie

48. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren e.V., München; Freie Vorträge, 16.03.2018

Anhang 1: Fallberichte aus Untersuchungen mit dem CHF-Y0010

Mit der Fragestellung des Nutzens des Prototyps sollen neben den systematisch aufgearbeiteten Daten auch Sonderfälle des Einsatzes des CHF-Y0010 detaillierter dargestellt werden.

Patient #27, Untersuchungen #13, #32, #62 und #92:

Eine Patientin – zu Beginn des Untersuchungszeitraumes 76 Jahre alt - hatte insgesamt vier Untersuchungen mit dem Prototyp sowie eine weitere mit einem konventionellen ultradünnen Endoskop.

Mitte der 90er-Jahre wurde ein Papillenadenom chirurgisch reseziert (mit Teilresektion des Ductus Choledochus). 2011 dann klinische Vorstellung in einer anderen Klinik mit Choledocholithiasis und Diagnose eines Adenomrezidiv im Bereich der Neopapille und des verbliebenen distalen Ductus Choledochus und des Abgangs des Ductus Cysticus. Seither rezidivierende Therapie mit Radiofrequenzablation oder Argon-Plasma-Koagulation. Hierunter kein Progress und kein Nachweis hochgradiger intraepithelialer Neoplasien. Die letzte Vorstellung erfolgte im September 2020 in klinischer Beschwerdefreiheit.

In der ERCP zeigte nun eine sanduhrförmige Engstelle 2 cm hepatopetal der Neopapille. Ein Vorspiegeln mit einem ultradünnen Endoskop gelang trotz Nutzung eines Ankerballons nicht. Daher erfolgte der Wechsel auf das Spyglass DS. Hier stellt sich die Stenose makroskopisch nicht malignomverdächtig dar. Auch bioptisch weiterhin kein Nachweis hochgradiger intraepithelialer Neoplasien oder einer Malignität. Nach der Untersuchung zeigte sich erneut (wie nach Untersuchung #62) klinisch und laborchemisch eine Pankreatitis. Die Beschwerden waren rasch regredient, die Entlassung konnte vier Tage später erfolgen. Eine erneute Wiedervorstellung ist geplant.

Bilder aus den oben genannten Untersuchungen sind in Abbildung 7 zusammengestellt.

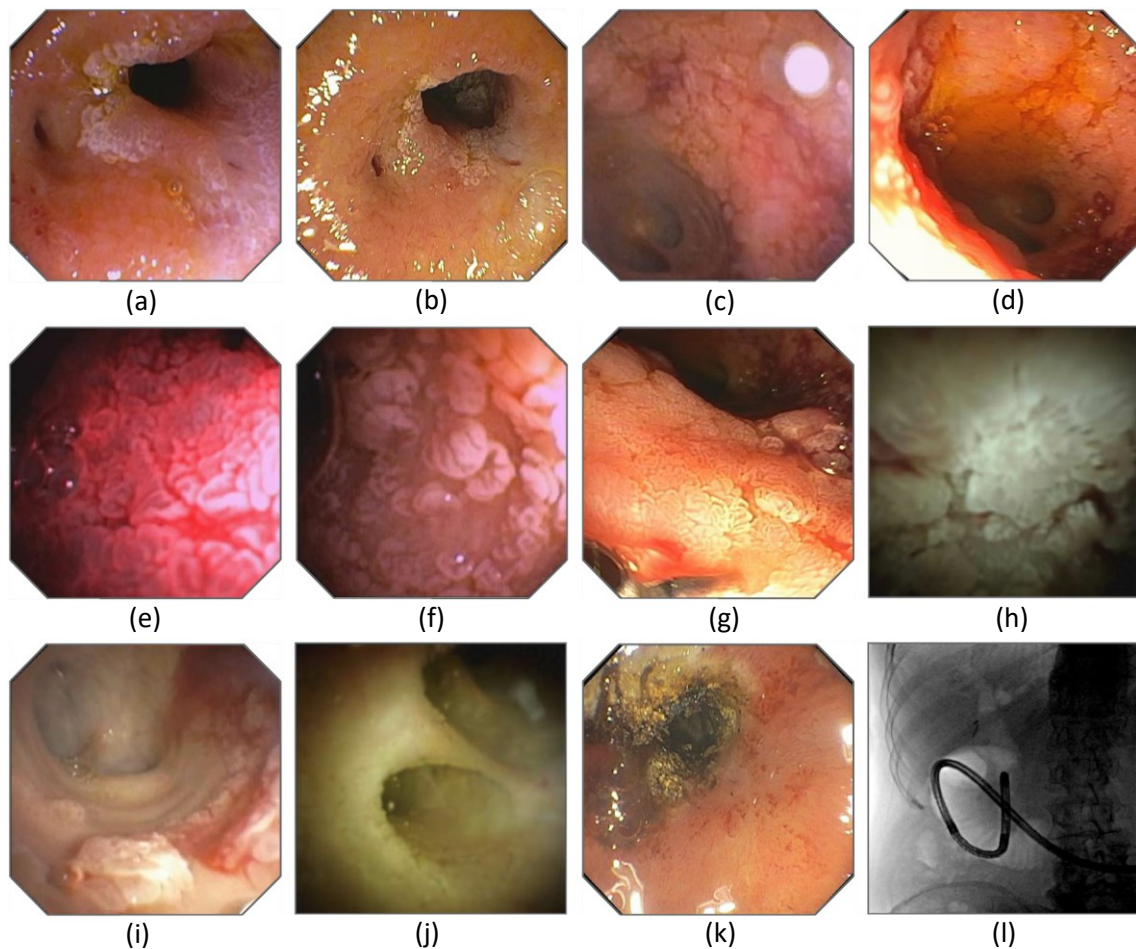


Abbildung 7: Patient #27 – Adenomrasen im Bereich der Neopapille und des DHC

(a) und (b) zeigen die Neopapille mit kleinem Divertikel und adenomatösem Gewebe. Die Darstellung in (a) durch das CHF-Y0010 und in (b) durch das GIF-XP180N. (c) und (d) zeigen den Adenomrasen in den Gallenwegen auf Höhe des Cysticusabgangs.

(e) bis (h) zeigen Nahaufnahmen des Adenomrasens, wovon (e) und (f) mit dem CHF-Y0010, (g) mit dem GIF-XP180N und (h) mit dem Spyglass DS dargestellt wurden. (i) und (k) zeigen ebenfalls Untersuchungen mit dem CHF-Y0010 wovon (i) eine vorgelagerte adenomatöse Insel hilusnah darstellt und (k) den Zustand direkt nach APC-Applikation. (j) zeigt die Darstellung der kleinen Gallengangsstien mit dem Spyglass DS in ähnlicher Höhe wie (i). (l) zeigt die Position des CHF-Y0010 in „alpha“-Konfiguration in anderen Untersuchungen an der gleichen Patienten wurde das Gerät auch in „u“-Lage positioniert.

Patient #62, Untersuchung #10:

Hier handelt es sich um eine Patientin Ende Sechzig, die bereits in den Jahren zuvor (zuletzt 2014) mit biliären Koliken vorstellig war. Damals war bei am ehesten von einem stattgehabtem Steinabgang bei Z.n. Cholecystektomie ausgegangen und bei unauffälliger Endosonographie sowie zwischenzeitlich beschwerdefreier Patientin keine ERC erfolgt.

Bei Wiedervorstellung 2016 klagte die Patientin erneut über kolikartige Schmerzen. Endosonographisch zeigte sich eine hyperreflexiogene Struktur von 5 mm im distalen, normkalibrigen DHC. Entsprechend erfolgte die Durchführung einer ERC. Hier zeigte sich ein Clip der Cholecystektomie in den Ductus Hepaticus communis migriert. Nach elektrischer Sphincterotomie über 4 mm erfolgte die konventionelle Bergung des Clips. Bei nicht intendierter Darstellung des Pankreasganges wurde prophylaktisch ein gerader Plastikstent mit einem Durchmesser von 5 French eingelegt. Zwei Tage später klagte die Patientin über eine progrediente, deutliche Zunahme der abdominellen Schmerzen. In der nach weiteren zwei Tagen durchgeführten Computertomographie zeigte sich eine ödematöse Pankreatitis welche regulär behandelt wurde. In der Verlaufssonographie fiel ein nun erstmalig auf bis 3,8 mm erweiterter Ductus Pancreaticus auf. Gastroskopisch erfolgte bei V.a. Stentobstruktion die Entfernung des Pankreasstents. Wiederum zwei Tage später erfolgte bei steigenden Cholestaseparametern eine erneute ERC. Hier zeigt sich beginnend ca. 1 cm proximal der Papille ein über 4 cm pelletierter Ductus Hepaticus communis. Dies wurde als am ehesten im Rahmen der akuten Pankreatitis gewertet. Aus der Papille entleerte sich trübes, eitriges Sekret. Es erfolgte die Einlage einer 9 cm langen 10 French weiten Plastikendoprothese. Hierunter erfolgte eine progrediente Besserung und zunächst Entlassung der Patientin, welche sich elektiv nach 6 Wochen zur Stententfernung wiedervorstellte.

In der ERC zeigte sich der Stent in den DHC disloziert und in der präpapillären Stenose verkeilt. Der konventionelle Bergungsversuch mittels Ballonkatheter,

Schlinge und Zange – auch nach Ballondilatation der Papilla vateri – gelang nicht. Nach Wechsel auf das CHF-Y0010 gelang das Greifen des dislozierten Stents mittels einer Fasszange. Die entsprechenden Fluorogramme sind in Abbildung 8 zu sehen. Hiernach wurden zwei Doppelpigtailkatheter eingebracht. Postinterventionell entwickelte die Patientin abdominelle Beschwerden im Sinne einer febrilen Post-ERCP-Pankreatitis. Unter antibiotischer Therapie mit Ceftriaxon und Metronidazol besserte sich das klinische Bild sukzessive, so dass nach insgesamt 7 Tagen stationären Aufenthaltes die Entlassung in die Häuslichkeit erfolgen konnte. Die folgende elektive Stententfernung nach 6 Wochen verlief unkompliziert.

Fünf Monate später nochmalige Vorstellung mit abdominellen Beschwerden und Fieber im Rahmen eines Harnwegsinfektes. Eine ERC war auf Grund der Vorgeschichte durchgeführt worden, zeigte sich jedoch unauffällig.

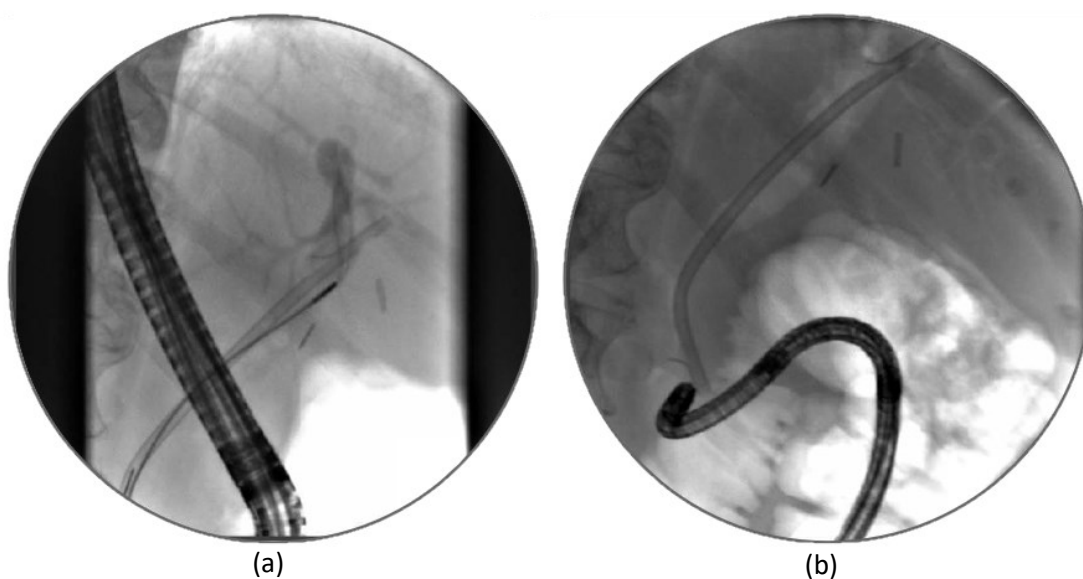


Abbildung 8: Untersuchung #10 – Durchleuchtung bei disloziertem Stent

- (a) zeigt den konventionellen Bergungsversuch mit der Schlinge
- (b) zeigt die Geräteposition des CHF-Y0010 bei der Bergung

Patient #55, Untersuchungen #27, #29, #30 und #97:

Hier handelt es sich um eine Patientin Anfang Sechzig, die uns aus einer anderen Klinik unter der Verdachtsdiagnose Choledocholithiasis zuverlegt wurde. Die dortige Aufnahme erfolgte auf Grund eines neu aufgetretenen Ikterus. Extern war eine frustrane ERC mit elektrischer Sphincterotomie sowie Erweiterungs-papillotomie mit dem Nadelmesser erfolgt. Ferner erfolgte die Einlage eines Tannenbaum-Stents in den DHC. Postinterventionell zeigte sich das klinische Bild einer post-ERCP-Pankreatitis. Nebenbefundlich ist seit 2003 eine große septierte Leberzyste im Bereich Segment V/VIII vorbekannt (exemplarische schnittbildgebende Befunde sind in Abbildung 12 zu sehen).

In der ERC zeigten sich im Bereich des Hilus drei konkrementtypische Kontrastmittelaussparungen bis zu 3 mm sowie eine Erweiterung der intrahepatischen Gallenwege bis auf maximal 6 mm. Eine EHL mittels Spyglass DS war intendiert (Untersuchung #29). Beim Vorspiegeln zeigt sich im Hilusbereich eine gelbliche Struktur, weich, eindrückbar mit dazwischenliegenden schwärzlichen Steinfragmenten. Nach einmaligem Aufsetzen und Applikation der elektrohydraulischen Lithotripsie zeigte sich eine Sickerblutung auf der gelblichen Struktur. In Abbildung 10 sind zwei Standbilder aus dem aufgezeichneten Video der Untersuchung abgebildet. Auf Grund der unzureichenden Sichtverhältnisse (u.a. Lichtkegel, Auflösung und Übersicht) erfolgte der Wechsel von Spyglass DS auf das CHF-Y0010 zur genaueren Inspektion und Biopsieentnahme unter Sicht (Untersuchung #30), welche durch die Blutung und Koagelbildung ebenfalls eingeschränkt war – Abbildung 11. Zwei Plastikstents wurden zum Ende der Untersuchung eingelegt. Postinterventionell kam es zu Schüttelfrost ohne Fieber und Anstieg der Infektparameter, unter antibiotischer Therapie mit Ceftriaxon rasche Besserung. Die Durchleuchtungsbilder finden sich in Abbildung 9.

In der Histologie faden sich neben narbig fibrosierter und teils polypoid aufgeworfener Gallengangsschleimhaut auch Anteile eines Granulationsgewebepolypen. Im gewonnenen Material fand sich kein Anhalt für Malignität.

Nach vier Wochen erfolgte die elektive Wiedervorstellung zur Stententfernung. Zwischenzeitlich lagen die MR-tomographischen Vorbefunde der zystischen Leberläsion vor. Im Rahmen einer interdisziplinären Fallkonferenz war zunächst von einem operativen Vorgehen – insbesondere bei differentialdiagnostisch erwogener Echinokokkose – abgesehen worden.

Nach Entfernung der einliegenden Plastikstents zeigte sich cholangioskopisch (Untersuchung #27, Abbildung 13) ein diesmal klarer beurteilbarer ca. 20 mm großer Polyp der subtotal den Ductus Hepaticus sinister verschloss, daneben dunkle Konkremente. Es erfolgte eine Resektion mit der Schlinge in zwei Stücken mit nur minimaler Nachblutung. Der linke Gallengang zeigte sich nun vollständig eröffnet. Ein residueller Polypenanteil wurde zunächst im Rahmen einer Nutzen-Risikoabwägung bis zum Vorliegen der histologischen Aufarbeitung belassen. Postinterventionell kam es erneut zu Schüttelfrost ohne Fieber und Anstieg der Infektparameter. Erneut besserten sich die Beschwerden rasch unter einer antibiotischen Therapie mit Ceftriaxon, welche oralisiert auf Cefpodoxim ambulant für insgesamt sieben Tage fortgeführt wurde.

Histologisch entsprach das Resektat konventionell-morphologisch einem großen Granulationsgewebepolypen. Auch in der weiteren immunhistochemischen Aufarbeitung ergab sich kein Nachweis maligner epithelialer Strukturen. Entsprechend wurde die Indikation zur Komplettierung der Polypektomie im Verlauf gestellt, hierfür erfolgte die elektive Wiedervorstellung drei Wochen später.

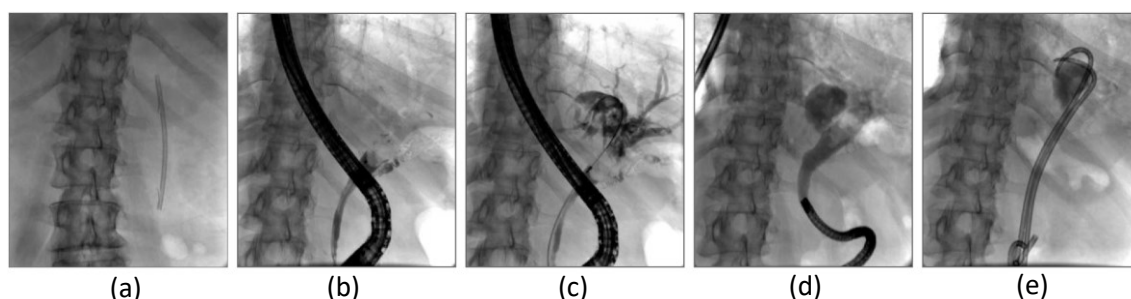


Abbildung 9: Untersuchung #29 und #30 (Patient #55) – Durchleuchtung

(a) extern eingelegter „Tannenbaumstent“; (b) Darstellung des DHC bis zum Gangabbruch; (c) Darstellung der proximaleren Gallenwege nach Sondierung und hiläre Kontrastmittel-

aussparung

(d) Positionierung des CHF-Y0010; (e) Einlage zweier Plastikendoprothesen

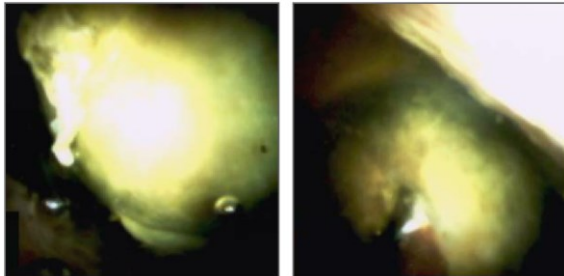


Abbildung 10: Untersuchung #29 (Patient #55) – Visualisierung mit Spyglass DS

(a) eingeschränkte visuelle Beurteilbarkeit;
(b) Positionierung der EHL-Sonde

(a)

(b)

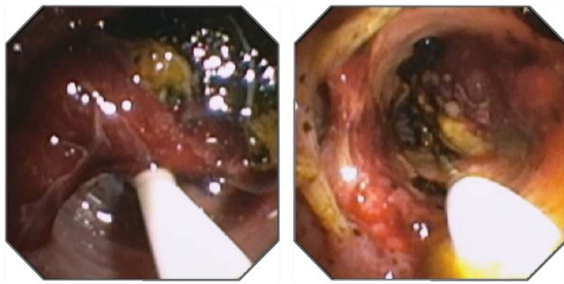


Abbildung 11: Untersuchung #30 (Patient #55) – Visualisierung mit CHF-Y0010

Dargestellt ist dieselbe Läsion wie in Abbildung 10. Es finden sich Koagel als Folge der applizierten elektrohydraulischen Stoßwelle.

(a)

(b)

In der nun erneuten Cholangioskopie (Untersuchung #97, Abbildung 15) zeigt sich der linke Gallengang nach wie vor offen, jedoch zeigt sich der Polypenrest in Richtung der tiefer intrahepatisch gelegenen Äste prolapiert mit funktionellem Verschluss der Äste der zweiten und dritten Generation. Mit der Schlinge wird der verbliebene Polyp in zwei Stücken ohne Nachblutung makroskopisch vollständig ektomiert. Hierauf demarkiert sich ein inkrustiertes Konkrement in einem der zuvor abgehangenen Äste welches mittels EHL und anschließender Lavage entfernt werden konnte. In der histologischen Aufarbeitung ergaben sich keine neuen Aspekte. Die Durchleuchtungsbilder und abschließende Kontastierung finden sich in Abbildung 14.

Die Patientin klagte postinterventionell über progrediente abdominelle Schmerzen, weshalb frühzeitig eine CT des Abdomens erfolgte. Hier zeigte sich neben perihepatisch freier Luft, die als Perforation der Gallenwege gewertet wurde, sowie ein subkapsuläres Hämatoserom im rechten Leberlappen.

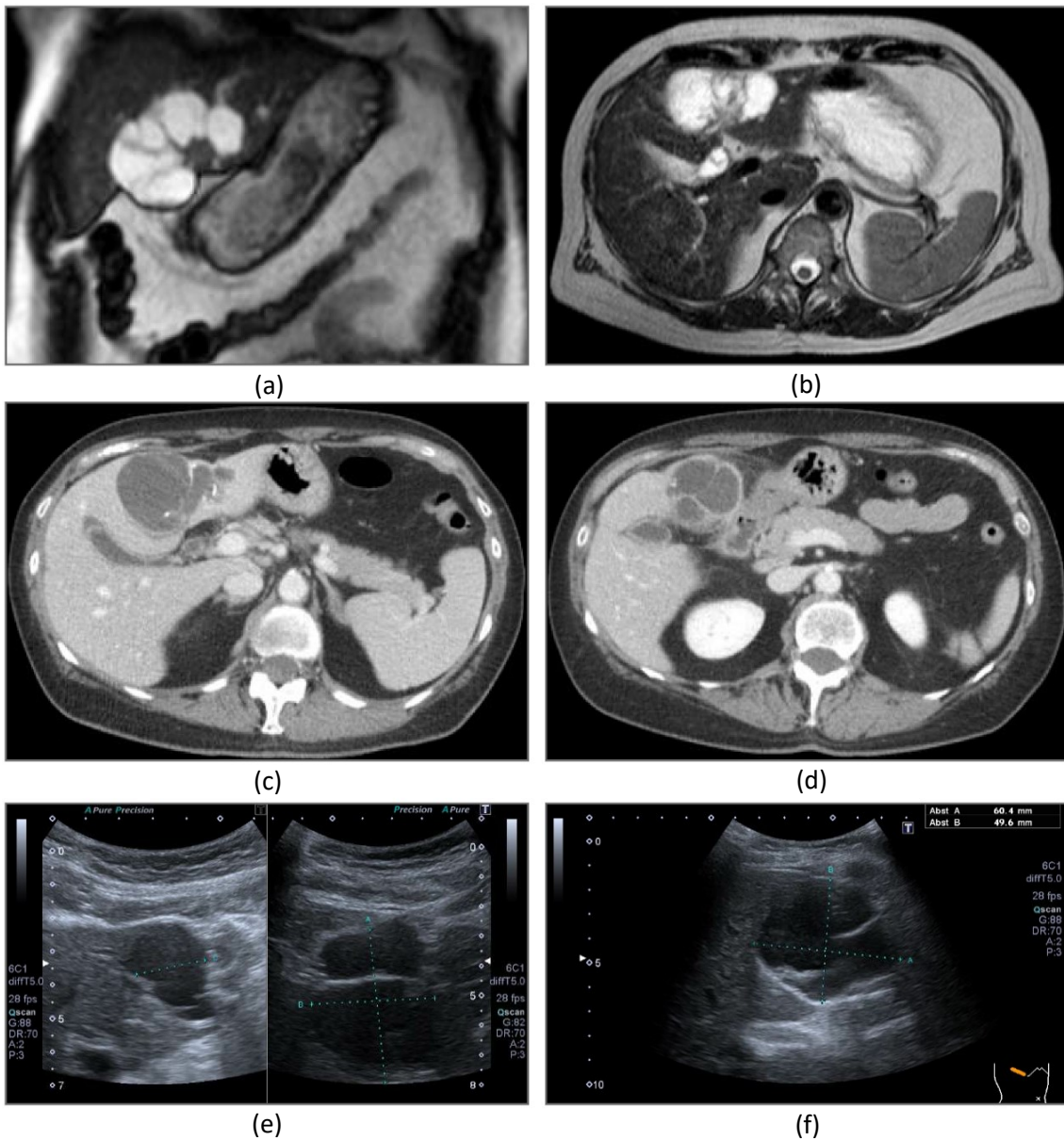


Abbildung 12: Patient #55 - Schnittbildgebung der zystischen Leberläsion

(a) und (b) MR-tomographische Darstellung im Februar 2017 in T2-Wichtung, davon (a) koronal und (b) transversal;

(c) und (d) kontrastmittelgestützte Computertomographie Juli 2017 in zwei unterschiedlich hohen Transversalschnitten;

(e) und (f) sonographische Darstellung im Mai 2017 in drei verschiedenen Ebenen.

Unter antibiotischer Therapie mit initial Piperacillin/Tazobactam und späterer Oralisierung auf Ciprofloxacin und Metronidazol zeigte sich unter konservativer

Therapie – in Bereitschaft der Viszeralchirurgie – eine anhaltende Besserung der Beschwerden. Die Entlassung konnte nach acht stationären Behandlungstagen post interventionem in Beschwerdefreiheit erfolgen.

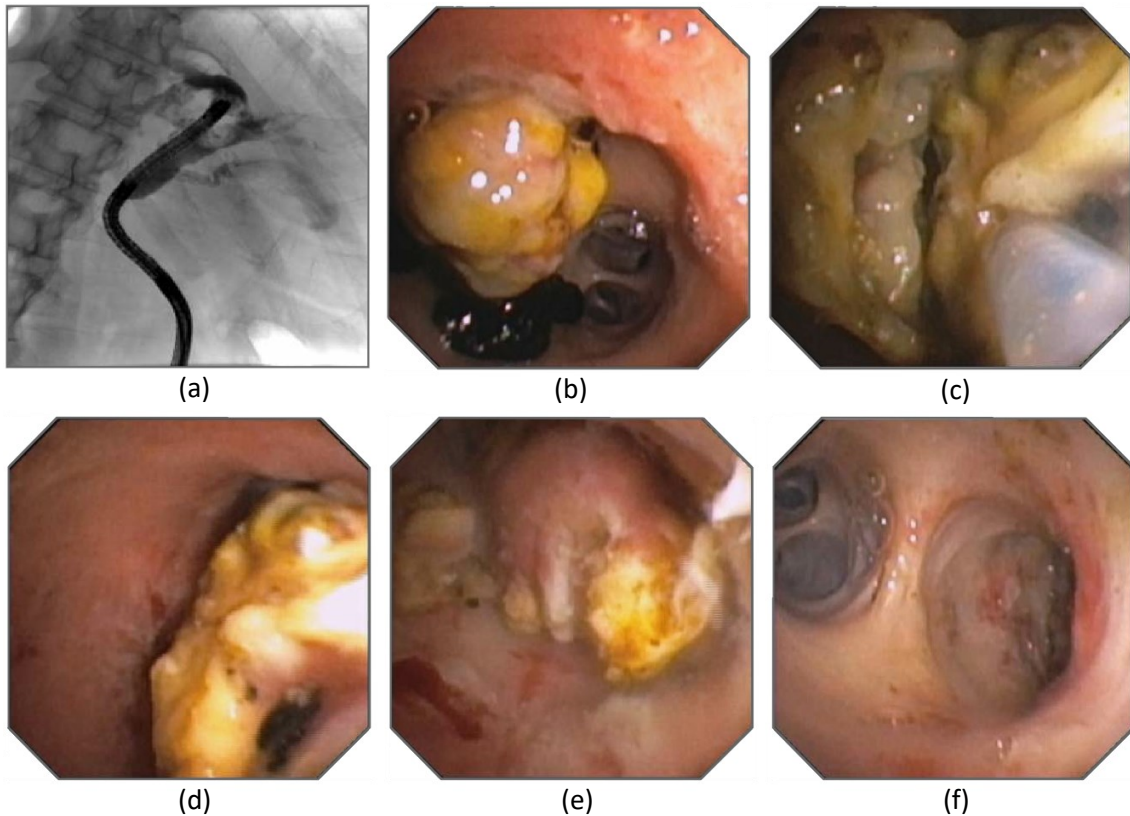


Abbildung 13: Untersuchung #27 (Patient #55) - Durchleuchtung und Polypektomie

(a) Darstellung der Geräteposition des CHF-Y0010 zur Polypektomie;
(b) Darstellung des Polypens und dunkler Konkrementen mit dem CHF-Y0010
(c) und (d) zeigt die Polypektomie mit der Elektroschlinge in zwei Schlägen
(e) zeigt das Resektat vor der Bergung in Situ und (f) den eröffneten Gallengang mit verbliebenem Polypenrest in der Tiefe

In Zusammenschau der Befunde wurde auf Grund der teils kalzifizierten zystischen Leberläsion in Kombination mit dem Auftreten des großen Granulationsgewebepolypen und Herkunft aus dem Risikogebiet der Verdacht auf eine seronegative Echinokokkose gestellt und eine Therapie mit Albendazol eingeleitet.

Zwei Monate später erfolgte die Wiedervorstellung mit abdominalen Schmerzen, welche jedoch bereits am Folgetag sistierten so dass die Entlassung nach einem Tag möglich war. Klinisch wurde der Verdacht auf eine

Cholecystitis gestellt, eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin und Metronidazol wurde begonnen und ambulant fortgeführt. Nebenbefundlich zeigte sich in der Schnittbildgebung im Bereich der Leberzyste eine neu aufgetretene Umgebungsreaktion. Die weitere Anbindung diesbezüglich erfolgte in der Spezialambulanz des Universitätsklinikums Ulm. Dort wurde die Albendazoltherapie um weitere drei Monate verlängert. Die Patientin war durchgehend beschwerdefrei. Die letzte Vorstellung in domo erfolgte im Juli 2020 – nichtinvasiv ohne Hinweis auf ein Rezidiv.

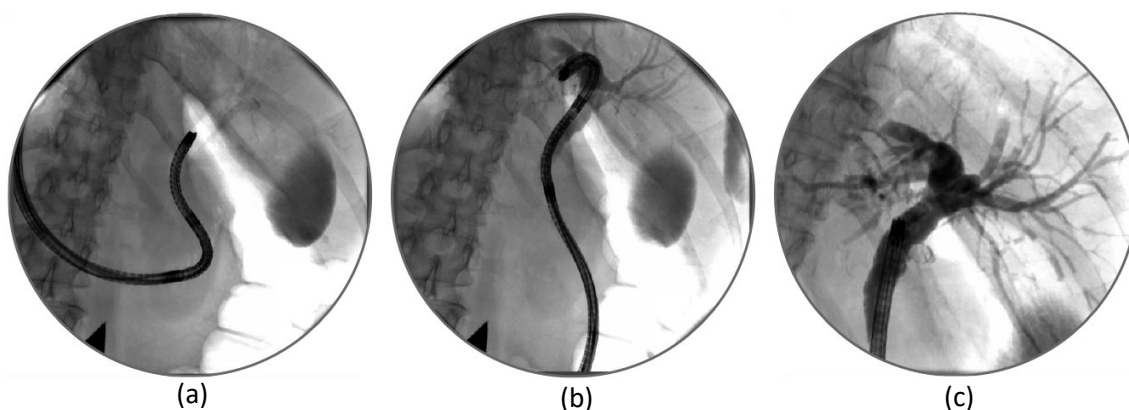


Abbildung 14: Untersuchung #97 – Durchleuchtung

Positionierung des CHF-Y0010 im DHC (a), intrahepatisch links (b) zur Resektion. (c) Kontrastierung zur Abschlusskontrolle mit nun nicht mehr darstellbarer Kontrastmittelaussparung

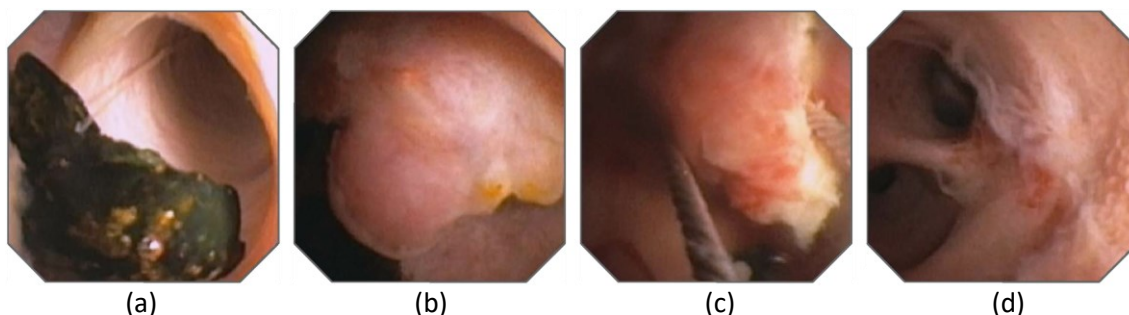


Abbildung 15: Untersuchung #97 –Restpolypektomie mit dem CHF-Y0010

Cholangioskopische Darstellung weiterer dunkler Konkremente (a), des verbliebenen Restpolypens (b). Abtragung des Restpolypens mit der Elektroschlinge (c) und abschließend vollständig freie Gallenwege (d).

Patient #67, Untersuchung #85:

Die Zuweisung der knapp achtzigjährigen Patientin erfolgte nach initialer Vorstellung in einer anderen Klinik bei abdominellen Schmerzen und acholischem Stuhl bei Zustand nach Cholecystektomie. Die initial erfolgte Bildgebung zeigte einen Tumor im DHC mit proximaler Ausdehnung über die Hepatikusgabel hinaus und konsekutiver Cholestase sowie distaler Ausdehnung über den Ductus Cysticus hinaus. Es ergab sich kein Hinweis auf ein invasives Wachstum oder eine Filiarisierung.

Am Folgetag wurde dort eine ERCP durchgeführt und eine Histologie gewonnen. Klinisch wurde ein Papillom vermutet. Histologisch zeigte sich ein tubulo-papilläres Adenom vom pylorischen Typ. In der dortigen Tumorkonferenz wurde die Empfehlung zur Cholangioskopie in APC-Bereitschaft empfohlen. Entsprechend erfolgte die Vorstellung in einem externen spezialisierten Zentrum zur Durchführung der Cholangioskopie welche mittels Spyglass DS erfolgte. Die Passage des Tumors war mühelos möglich, die Größe wurde in Zusammenschau mit den Schnittbildverfahren auf 12 mm x 10 mm bemessen. Die histologischen Vorbefunde wurden erneut bestätigt. In der nun erfolgten Tumorboardvorstellung wurde die Empfehlung zur chirurgischen Resektion im Sinne einer Hemihepatektomie links ausgesprochen.

Diesbezüglich erfolgte die Vorstellung der Patientin bei den viszeralchirurgischen Kollegen in domo. Im Rahmen einer interdisziplinären Fallbesprechung wurde zunächst von einem operativen Vorgehen abgesehen und stattdessen eine erneute DOC mittels CHF-Y0010 angestrebt. Hier kommt der vorbeschriebene Polyp am Abgang des linken Ductus Hepaticus klar zur Darstellung. Es erfolgte eine komplette, blottrockene endoskopische Schlingenresektion des Polypens (siehe Abbildungen 16 und 17). Das Resektat bemaß 14 mm x 8 mm x 8 mm, in der histologischen Aufarbeitung zeigte sich eine papillomatose-ähnliche polypöse Läsion ohne eindeutige Atypien. Der postinterventionelle Verlauf gestaltete sich komplikationslos, so dass 2 Tage nach Intervention die Entlassung aus der stationären Behandlung erfolgen

konnte.

Zum Ausschluß eines Rezidivs erfolgte nach 6 Monaten (Außerhalb des Untersuchungszeitraumes dieser Arbeit) eine erneute Cholangioskopie ohne Hinweis für ein Lokalrezidiv. Bei beschwerdefreier Patientin erfolgte am Folgetag die Entlassung.

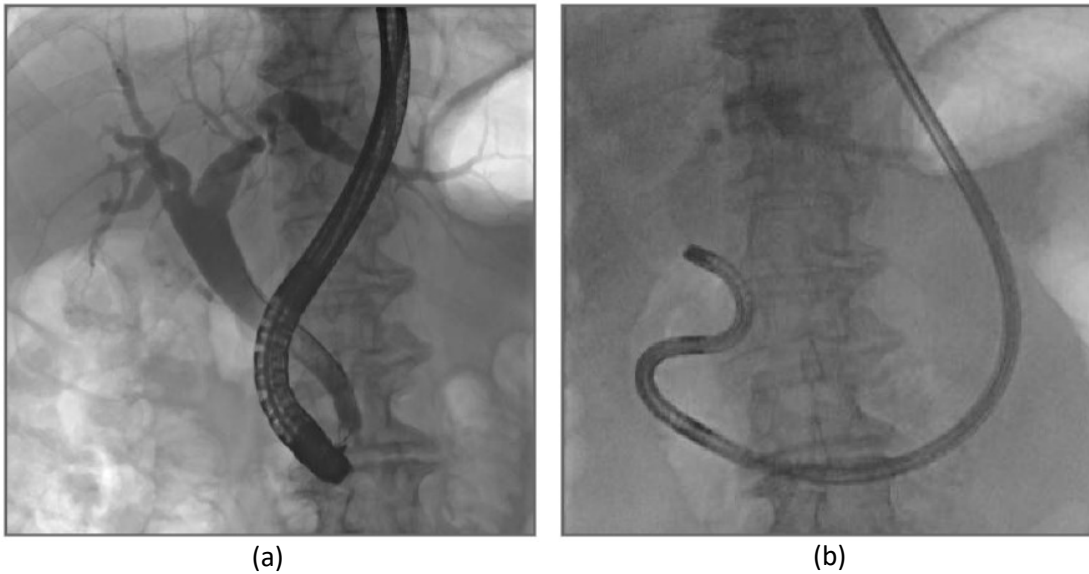


Abbildung 16: Unterschung #85 – Durchleuchtung

- (a) Konventionelle ERCP mit Kontrastmittelaussparung intrahepatisch links
- (b) Gerätepositionierung des CHF-Y0010 in „u“-Konfiguration

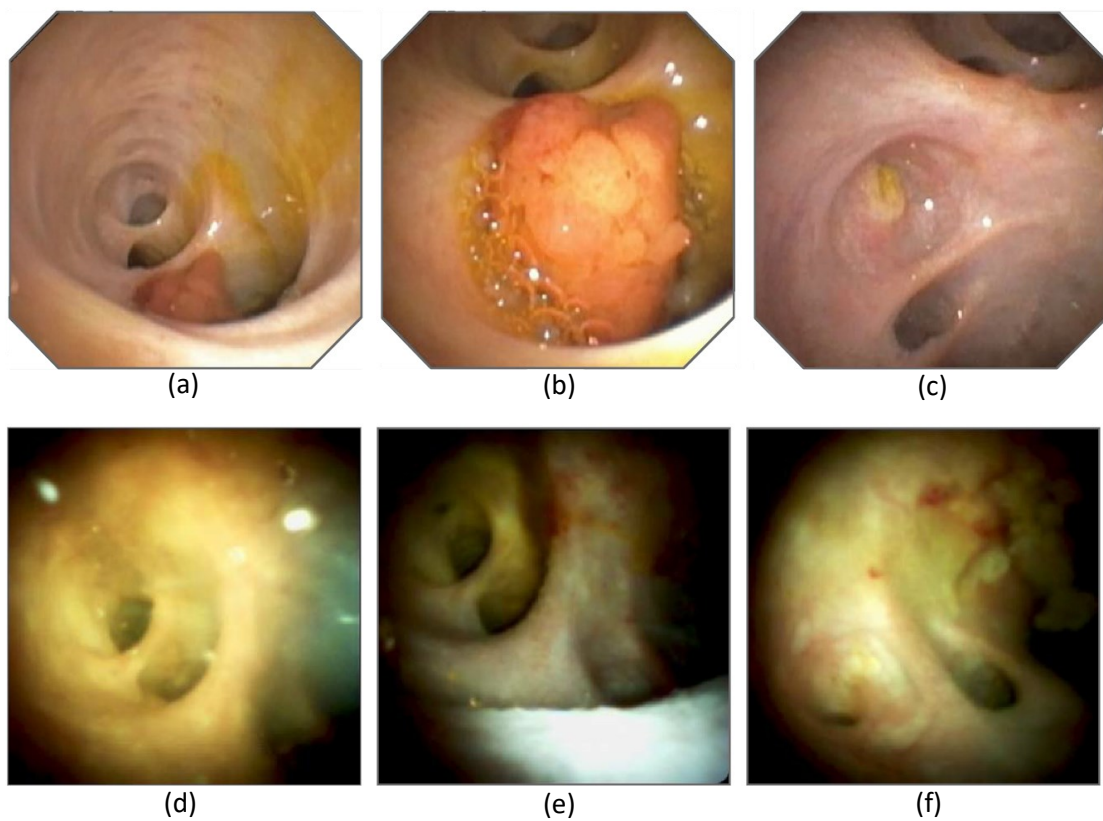


Abbildung 17: Untersuchung #85 – Polypektomie und Nachkontrolle

(a) bis (c) zeigen die cholangioskopische Darstellung des Polyps mittels CHF-Y0010 (a und b) sowie das Ergebnis nach Schlingenektomie (c).
 (d) bis (f) zeigen die Darstellung ähnlicher Höhen zu (a bis c) mittels Spyglass DS in der Verlaufskontrolle nach sechs Monaten.