

Aus der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen

Intrathorakale Anastomosen-Insuffizienz -  
chirurgisches Problem, endoskopische Therapie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Wichmann Dörte, geb. Vorpahl

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtstatter: Prof. Dr. A. Königsrainer

2. Berichtstatter: Prof. Dr. G. Kähler

Tag der Disputation: 25.07.2018

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	5
I. Einleitung .....	6
1.1 Intrathorakale Anastomosen-Insuffizienz .....	6
1.1.1 Definition und Klassifikation .....	10
1.1.2 Inzidenz und Mortalität .....	13
1.1.3 Risikofaktoren .....	14
1.1.4 Klinik .....	17
1.1.5 Diagnostik .....	19
1.1.5.1 Labor .....	19
1.1.5.2 Bildgebende Verfahren .....	19
1.1.5.3 Endoskopie.....	20
1.2 Therapie einer intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienz .....	21
1.2.1 Konservatives Vorgehen .....	21
1.2.2 Chirurgische Therapie .....	21
1.2.3 Endoskopische Therapie.....	22
1.3 Postoperative Komplikationen .....	24
1.4 Zielsetzung und Fragestellung .....	25
II. Material und Methoden.....	26
2.1 Patienten.....	26
2.2 Endoskopische Therapieverfahren.....	27
2.2.1 Konservatives Vorgehen .....	28
2.2.2 Endoskopische Vakuumtherapie (EVT).....	28
2.2.3 Stent-Therapie .....	29
2.3 Datenerfassung und Methode .....	31
III. Ergebnisse .....	32
3.1 Patientenanalyse gesamt .....	32
3.2 Stationäre Behandlungsdauer bei Patienten ohne Anastomosen-Insuffizienz .....	33
3.3 Risikofaktoren bei Patienten ohne Anastomosen-Insuffizienz.....	33
3.4 Analyse des postoperativen Labors bei Patienten ohne Anastomosen-Insuffizienz	34
3.5 Morbidität bei Patienten ohne Anastomosen-Insuffizienz .....	35
3.6 Krankenhausmortalität bei Patienten ohne Anastomosen-Insuffizienz.....	35
3.7 Patientenanalyse mit Anastomosen-Insuffizienz.....	37
3.8 Stationäre Behandlungsdauer bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienz .....	38
3.9 Risikofaktoren bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen.....	39
3.10 Neoadjuvante Therapiekonzepte bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienz.....	39
Insuffizienz.....	39
3.11 Klinische Situation bei Verdacht auf Anastomosen-Insuffizienz.....	41
3.12 Labordiagnostik bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen .....	42
3.13 Apparative Diagnostik zum Nachweis einer Anastomosen-Insuffizienz .....	45

3.14	Zeitpunkt der Erst-Diagnose der intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienz und der Therapieeinleitung.....	46
3.15	Stadieneinteilung der Anastomosen-Insuffizienzen .....	47
3.16	Endoskopisch therapeutisches Vorgehen bei Nachweis einer ITAI .....	49
3.16.1	3-Lumen-Sonde / konservativ .....	49
3.16.2	Stent-Applikation .....	53
3.16.3	Primäre Endoskopische Vakuumtherapie (EVT).....	65
3.16.4	Probleme der endoskopischen Therapie.....	69
3.17	Morbidität der Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen .....	70
3.18	Krankenhausmortalität der Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen .....	70
3.19	Vergleich der Patienten mit und ohne Anastomosen-Insuffizienzen .....	71
IV.	Diskussion .....	74
4.1	Zusammensetzung des betrachteten Patientenkollektivs .....	74
4.2	Wandel im Therapiemanagement .....	75
4.2.1	Wandel der chirurgischen Techniken .....	75
4.2.2	Wandel der endoskopischen Techniken .....	76
4.3	Veränderungen im Patientenaufkommen im Beobachtungszeitraum .....	80
4.4	Veränderungen der stationären Liegezeiten im Beobachtungszeitraum .....	81
4.5	ASA-Score .....	82
4.6	Postoperative Labordiagnostik .....	83
4.7	KH-Mortalität ohne nachgewiesene Anastomosen-Insuffizienz .....	84
4.8	Neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie als Risikofaktor einer Anastomosen-Insuffizienz .....	85
4.9	Operationstechnik als Risikofaktor einer Anastomosen-Insuffizienz .....	86
4.10	Diagnostik bei Verdacht auf eine Anastomosen-Insuffizienz .....	87
4.11	Therapiekonzepte und primäre Stadieneinteilung nach CAES-Kriterien .....	87
4.12	Therapiewechsel bei nachgewiesener Anastomosen-Insuffizienz .....	89
4.13	Morbidität nach intrathorakalen Anastomosen mit und ohne Entwicklung einer Anastomosen-Insuffizienz .....	90
4.14	Mortalität bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen .....	91
4.15	Beantwortung der primären Fragestellungen.....	92
V.	Zusammenfassung .....	97
VI.	Literatur .....	98
VII.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	106
VIII.	Tabellenverzeichnis .....	107
IX.	Abbildungsverzeichnis .....	109
X.	Lebenslauf .....	110
XI.	Danksagung.....	111

## Abkürzungen

AEG	= Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AI	= Anastomosen-Insuffizienz
CT	= Computertomographie
CTx	= Chemotherapie
DIC	= disseminierte intravasale Coagulopathie
3LS	= Drei-Lumensonde/ intestinale Ernährungssonde
EVT	= Endoskopische Vakuumtherapie
FC	= fully covered/ komplette ummantelt
ICU	= Intensive care Unit / Intensivstation
InEK	= Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
ITAI	= Intrathorakale Anastomosen-Insuffizienz
KM	= Kontrastmittel
LAE	= Lungenarterienembolie
N	= Anzahl
ÖGD	= Ösophagogastroduodenoskopie
OGIT	= oberer Gastrointestinaltrakt
OÖS	= oberer Ösophagussphinkter
OPS-Code	= Operationen- und Prozedurenschlüssel
PC	= partially covered/ partiell ummantelt
PLECA	= Plattenepithel-Karzinom
pop	= postoperativ
SEMS	= Selbstexpandierender Metall-Stent
SIRS	= Systemic Inflammatory Response Syndrome
RCTx	= Radio-Chemotherapie
ZGO	= Zentrum für gastrointestinale Onkologie

## I. Einleitung

### 1.1 Intrathorakale Anastomosen-Insuffizienz

Ösophagusresektion mit intrathorakaler Anastomose zur Passagewiederherstellung wird zumeist in kurativer Intention bei Tumoren der distalen Speiseröhre und ösophagogastralen Überganges durchgeführt. Gemeint sind die abdomino-thorakale Ösophagusresektion, ggf. laparoskopisch oder thorakoskopisch unterstützt, und die transhiatal erweiterte Gastrektomie. Diese Eingriffe zählen nach wie vor zu den anspruchsvollsten Operationen des Gastrointestinal Traktes und waren in der Vergangenheit durch eine hohe Krankenhausletalität gekennzeichnet. Durch eine permanente Verbesserung der operativen Techniken und Strategien, der perioperativen anästhesiologischen und intensivmedizinischen Therapie und ein konsequentes Komplikationsmanagement konnte die Letalität auf einstellige Prozentraten gesenkt werden. Relevante Komplikationen der resezierenden Eingriffe im OGIT sind Nachblutungen, Pneumonien, Wundinfektionen und Anastomosen-Insuffizienzen (AI) <sup>1</sup>.

Das Auftreten von intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen (ITAI) ist mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden<sup>2</sup>. ITAI führen zu deutlich verlängerten Liegezeiten auf Intensivstation und im Krankenhaus. Es konnte weiteres gezeigt werden, dass die ITAI nach ösophagealer Tumorsektion einen negativen prognostischen Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten hat <sup>3,4,5</sup>.

Die Empfehlungen zur Therapie von Plattenepithelkarzinome (PLECA) der Speiseröhre unterscheiden sich je nach Höhenlokalisierung und Tumorausdehnung und –Größe. So sollte die Indikationsstellung zur operativen Therapie zervikaler PLECA unter sorgfältiger Abwägung von Risiko und Nutzen gegenüber einer definitiven Radiochemotherapie getroffen werden<sup>6</sup>. Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs, sogenannte AEG-Tumore, werden je nach Lokalisation in 3 Typen eingeteilt. AEG 1-Tumore manifestieren sich mit der Haupttumorlast im distalen Ösophagus 5-1 cm oberhalb des ösophagogastralen Übergangs. Bei AEG 2-Tumoren, handelt es sich um die klassischen Kardiakarzinome mit der Haupttumorlast

1cm oberhalb bis 2cm unterhalb der Z-Linie reichend. Die AEG 3-Tumore sind Malignome mit der Haupttumorlast 2-5cm gastral unterhalb der Z-Linie. Entsprechend der Lokalisation verändert sich durch den differierenden Ausbreitungsweg und Lymphabfluss das operative Vorgehen. Das primäre chirurgische Ziel ist die R0-Resektion, also die komplette makro- und mikroskopische Entfernung des Tumorgewebes. Sekundäres Ziel ist eine gute postoperative Lebensqualität mit gesicherter Nahrungsaufnahme <sup>6</sup>.

AEG 1-Tumore werden durch eine Ösophagusresektion und Magenschlauch-Interponat zur Passage-Wiederherstellung therapiert. AEG 2-Tumore werden mittels transhiatal erweiterter Gastrektomie und distaler Ösophagusresektion therapiert. Durch intraoperative Schnellschnitt-Untersuchungen wird die Radikalität geprüft.

Es konnte gezeigt werden, dass eine primäre transthorakale Resektion der transhiatalen Resektion bei AEG 2-Tumor nicht überlegen ist <sup>7</sup>. Somit empfiehlt die S3-Leitlinie beide Eingriffe bei AEG2-Tumoren. Die Empfehlung für AEG 3-Tumore ist eindeutig die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion <sup>6</sup>.

Eine gesicherte, endoskopische Höhenlokalisierung ist für die Tumorresektion bei AEG-Tumoren dringend erforderlich. In der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie wird eine präoperative endoskopische Höhenlokalisierung für alle Patienten mit AEG-Tumoren gefordert.

Bei der abdomino-thorakalen partiellen En-bloc Ösophagektomie (Operation nach Ivor-Lewis) mit offenem Vorgehen resultieren große abdominelle und thorakale Zugangstraumen und große Wundflächen abdominell und intrathorakal. Diese Resektion ist die am weitesten verbreitete Standardtechnik beim distalen Adenokarzinom des Ösophagus, sog. Barrett-Karzinom und beim intrathorakalen Plattenepithelkarzinom <sup>6,8</sup>. Hierbei handelt es sich um einen 2-Höhleneingriff mit subtotaler Entfernung des Ösophagus en bloc mit der Kardie, der kleinen Magenkurvatur und der zugehörigen Lymphknotenpakete im Mediastinum und Oberbauch. Anschließend wird ein zuvor gebildeter Magenschlauch mit dem Ösophagusstumpf intrathorakal anastomosiert. Die Ösophagogastrostomie kann per Hand oder mit dem zirkulären Stapler durchgeführt werden, in der aktuellen Literatur findet sich kein Vorteil für eine der beiden Anastomosen-

Techniken. Während der thorakalen Resektion wird eine einseitige Ventilation der Lunge durchgeführt, um das Mediastinum präparieren zu können.

Auch bei der transhiatal erweiterter Gastrektomie kommt es infolge der Präparation am Zwerchfell zu einer pulmonalen Minderbelüftung. Die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit Lymphadenektomie entlang des Truncus coeliacus ist das Standardvorgehen bei Karzinomen des ösophago-gastralen Übergangs und der Kardia.

Die distale Ösophagusresektion erfolgt durch den Zwerchfellhiatus. Für die Rekonstruktion der Nahrungspassage nach Gastrektomie mit transhiatal erweiterter Ösophagusresektion wird eine Roux-Y-Ösophago-Jejunostomie mit aufgehobener Duodenal-Passage angelegt. Dabei wird das proximale Ende des Duodenum blind verschlossen und das folgende Jejunum Y-förmig an das zum distalen Ösophagus hochgezogenem Jejunumsegment anastomosiert. Die intrathorakale Anastomose wird regelhaft mittels Zirkularstapler durchgeführt.

Bei fehlendem Magen oder einem ösophagealen und gastralen Doppeltumor muss zur Passage-Wiederherstellung ein gestieltes Kolonsegment zwischen Rest-Ösophagus und Duodenum interponiert werden <sup>9</sup>.

Diesen komplexen Operationen steht meist ein Patientengut gegenüber, das bereits im fortgeschrittenen Lebensalter ist, eine systemische Chemotherapie ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie erhalten hat und zum Teil relevante Herz-Kreislauf-Lungen-Erkrankungen oder Diabetes aufweist.

In der S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus von 2015 sind die Indikationen zur Chemo- und Radio-Chemotherapie aufgeführt <sup>6</sup>. Die alleinige Chemotherapie prä- und postoperativ wird bei den sogenannten T2-Adenokarzinomen des Ösophagus empfohlen. Bei Patienten mit resektablen T3- und T4-Adenokarzinomen und PLECA des Ösophagus erfolgt eher eine präoperative Radio-Chemotherapie. Das Vorgehen wird vorwiegend durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz festgelegt.

Die Tabelle 1.1. gibt einen Überblick über die klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome einschließlich der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs.

Tab. 1.1 Kurzfassungen der Definitionen der T-, N- und M-Kategorien bei Tumoren des Ösophagus, des gastroösophagealen Übergangs und des Magens <sup>10</sup>

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Zwerchfell
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N - Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die abdominothorakale Ösophagektomie mit zervikaler Anastomose wird in der vorliegenden Arbeit nicht betrachtet.

### 1.1.1 Definition und Klassifikation

Die Anastomosen-Insuffizienz ist eine komplette Dehiszenz im Bereich einer vorangegangenen operativen intestinalen Neuverbindung und hat das Austreten von Magen- und Darminhalt in die Umgebung zur Folge. Die Form und Größe der AI kann variieren, es finden sich alle Defektgrößen von der kleinsten Fistelausziehung bis Aufhebungen der gesamten Zirkumferenz der Naht.

Eine intrathorakale Anastomosen-Insuffizienz (ITAI) kann durch Austritt von intraluminalen Flüssigkeiten zu einer Mediastinitis, Sepsis und ggf. dem Tod aufgrund eines Multiorganversagens wegen einer massiven systemischen Entzündungsreaktion führen. Die ITAI gilt neben der respiratorischen Insuffizienz als schwerwiegendste postoperative Komplikation nach resezierenden Eingriffen im OGIT.

Eine einheitliche Klassifikation der ITAI existiert nicht. Es wurden acht Klassifikationen seit 1990 vorgeschlagen. In Tabelle 1.2. sind die Klassifikationen der ITAI mit einer kurzen Charakteristik aufgeführt.

Die Klassifikationen von Csendes et al.<sup>11</sup> und Isozaki et al.<sup>12</sup> sind vornehmlich Einteilungen von radiologischen Befunden. Die Klassifikationen von Bardini et al.<sup>13</sup>, Deshmane et al.<sup>14</sup> und Nambirajan et al.<sup>15</sup> gehen neben dem radiologischen Befunden auch auf die klinischen Symptome ein. Die Klassifikationen von Lerut et al.<sup>16</sup> enthält neben der Einteilung nach Schweregrade gleich eine Empfehlung zum therapeutischen Management. Die Klassifikation von Bartels und Siewert von 2008 geht auf die Qualität der Drainage der Insuffizienz und dem klinischen Bild ein<sup>17</sup>. Und die Klassifikation von Svendsen et al.<sup>18</sup> von 2013 erhebt den Zeitpunkt des Auftretens der AI, die klinischen Symptome, die therapeutische Konsequenz und erfasst die intensivstationäre Therapie.

Tab. 1.2: Klassifikationen von intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen nach Autor und Jahr.

Autor	Jahr	Charakteristik
Csendes et al. <sup>11</sup>	1990	Beschreibung von Fisteltypen Typ 1 subklinisch – lokale Fistel ohne Ausbildung einer Verhaltshöhle oder Fistelung zu anderen Organen Typ 2 klinisch – Bildung einer Verhaltshöhle oder Austritt von Flüssigkeiten nach pleural oder intraabdominal
Bardini et al. <sup>13</sup>	1994	Schweregrad mit klinischem Bezug Radiologisch oder minor – asymptomatischer Zufallsbefund Klinisch oder moderat – Fieber, Leukozytose, lokale Entzündungsreaktion Schwer – frühe AI, klinisch manifest Nekrose – Ausriss der Anastomose
Deshmane et al. <sup>14</sup>	1994	Radiologische Größeneinteilung, Klinik erwähnt 1. Kleine Insuffizienz, asymptomatisch, radiologischer Zufallsbefund 2. Große Insuffizienz, klinisch relevant, perianastomotische Flüssigkeitskolektion
Isozaki et al. <sup>12</sup>	1997	Radiologischer Befund nach oraler Kontrastierung Minor: wenig KM im Bereich der Anastomose ohne Nachweis einer Fistel oder einer Leckage Major: relevante Mengen KM intraabdominell oder über die einliegenden Drainagen, Zeichen einer Peritonitis
Nambirajan et al. <sup>15</sup>	1998	Radiologischer und klinischer Befund Zufallsbefund: kleine Insuffizienz, keine klinischen Symptome Minor: Speichel in den Drainagen, geringe klinische Symptome Major: Mediastinitis, Abszess, Pneumothorax, Pleuraempyem, radiologischer Befund eines Ösophagusrisses
Lerut et al. <sup>16</sup>	2002	Befunderhebung und Therapie 1. Radiologische Diagnose ohne klinische Symptome → keine Änderung des Therapiekonzeptes 2. Geringe klinische Symptome mit lokaler Wundinfektion, radiologischer Insuffizienzbestätigung, systemische Entzündungsreaktion → Drainage, verzögerter Kostaufbau, Antibiose 3. Ausgeprägte klinische Symptome bei endoskopisch gesicherter Insuffizienz und Sepsis → Änderung des Therapiekonzeptes, CT-gesteuerte Drainage oder Folge-OP 4. Magenschlauchnekrose endosk. gesichert → Folge-OP
Siewert et al. <sup>17</sup>	2008	Klinische Klassifikation und therapeutische Konsequenz Grad I gut drainiert → konservative Therapie Grad II ausreichend drainiert → NPO Grad III unzureichend/ nicht drainiert, Sepsis → Revision zur Fokussanierung
Svensen et al. <sup>18</sup>	2013	Gradeinteilung nach Klinik und therapeutischer Konsequenz Grad I-IV jeweils unterteilt in a) und b) abhängig vom Zeitpunkt der ED vor oder nach dem 6. post Tag Grad I: wenig oder keine Symptome, Zufallsbefund Grad II: Symptome vorhanden, keine Re-Operation oder ICU-Aufenthalt notwendig Grad III: AI mit SIRS, Folgeingriff, maximal 1 Nacht auf ICU Grad IV: AI mit SIRS, Folgeingriff und längerem Aufenthalt auf ICU

Die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endoskopie und Sonographie (CAES) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie hat im März

2017 eine Klassifikation anlehnend an die Klassifikation von Siewert 2004 veröffentlicht.

Nachdem die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Tübingen die CAES-Klassifikation<sup>19</sup> mit verfasst hat, wird diese in der vorliegenden Arbeit angewendet.

Eine Insuffizienz liegt nach CAES-Definition vor, wenn luminale Sekrete an der Anastomose am Ösophagus austreten, hierbei spielt die Methodik der Diagnostik keine Rolle (Endoskopie, CT, KM-Darstellung). Es werden 3 Insuffizienztypen unterschieden. Die Insuffizienz-Typen werden durch die endoskopische Befundbeschreibung und die klinische Situation des Patienten definiert. Den Insuffizienz-Typen werden unterschiedliche Therapien zugeordnet. Je nach Therapie erfolgt die Unterscheidung in die Typen IIa und IIb, sowie IIIa und IIIb. In Tabelle 1.3 ist die CAES-Klassifikation mit stadiengerechten Therapiealgorithmen aufgeführt. In der Definition der Insuffizienzen wird die Notwendigkeit der Diagnostik festgelegt. Demnach sollte jeder Patient mit postoperativer klinischer Verschlechterung, Fieber >38°C, auffälligem Drainagesekret oder steigenden Infektwerten eine Endoskopie und eine Bildgebung ggf. mit KM-Darstellung zugeführt werden.

Tabelle 1.3: CAES Klassifikation Insuffizienz nach Ösophagusresektion und stadiengerechte Therapiealgorithmen

Insuffizienztyp	Endoskopische Beschreibung	Klinik	Therapie
Typ I	Insuffizienz jeder Größe, vitaler Magenhochzug/Dünndarm/Colon	Klinisch stabil	Nahrungskarenz, ggf. Antibiose, ggf. endoskopische Einlage einer Ernährungssonde, ggf. endoskopische Clip-Applikation
Typ II	Insuffizienz jeder Größe, vitaler Magenhochzug/Dünndarm/Colon	Klinisch schlecht	Therapie erforderlich: <b>Typ IIa:</b> endoskopisch (SEMS, Endo-VAC und/oder interventionelle Drainage) <b>Typ IIb:</b> chirurgische Drainagen-Anlage und ggf. endoskopische Therapie
Typ III	Insuffizienz jeder Größe, vitaler Magenhochzug/Dünndarm/Colon	Fulminante Sepsis	Chirurgische Therapie erforderlich: <b>Typ IIIa:</b> Revision (außer Diskontinuitätsresektion) <b>Typ IIIb:</b> Diskontinuitätsresektion

### 1.1.2 Inzidenz und Mortalität

Die Inzidenz von ITAI nach Ösophagusresektionen schwankt in der Literatur zwischen 2 und 17%<sup>20-22</sup>. Im Jahr 2013 veröffentlichte E.Kassis<sup>23</sup> eine Analyse von über 7500 Ösophagektomien und transhiatal erweiterten Resektionen aus dem Zeitraum 2001-2011. Bei 9,3% der Patienten trat eine ITAI auf. Bei Patienten ohne AI betrug die 30-Tage Mortalität 3,1% und stieg bei Patienten mit AI auf 7,2% an.

Siewert<sup>2</sup> postulierte 2004, dass die ITAI durch die möglichen Komplikationen zu einer assoziierten Mortalität von bis zu 50% führt und im Fall von nicht adäquat drainierten intrathorakalen AI die Mortalität auf 80% steigt. Somit ist die AI nach Ösophagektomien oder Gastrektomien die häufigste Ursache postoperativer Mortalität.

In einer datenbankgestützten Auswertung von Fuchs et al.<sup>24</sup>, in der über 23750 Patienten mit tumorbedingten Ösophagektomien analysiert wurden, ergab sich eine Krankenhaus-Mortalität von 7,7%. Die Mortalitätsrate betrug 1998-1999 10,8% und nahm kontinuierlich bis 2010-2011 auf 5,5% ab.

In einer Risiko-Skalierung zur Einschätzung der perioperativen Mortalität bei Patienten mit tumorbedingten Ösophagektomien konnte Fuchs et al. als wesentliche Faktoren das Patientenalter, das Vorliegen von Komorbiditäten (Herz, Lunge, Nieren, Leber), eine Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen, das Eingriffsvolumen des Krankenhauses und die laparoskopische Assistenz beim abdominalen Part der Resektion herausarbeiten. Durch die Wertezuweisung können maximal 16 Punkte erreicht werden. Patienten mit weniger als 8 Punkte haben ein geringes, Patienten mit mehr als 8 Punkten ein erhöhtes Mortalitäts-Risiko.

### 1.1.3 Risikofaktoren

Die Entstehung einer ITAI kann durch verschiedene Risikofaktoren befördert werden. Es sind patienten- und operationsabhängige Risikofaktoren bekannt. In der bereits erwähnten Studie von E.Kassis<sup>23</sup> et al. 2013 fanden sich folgende präoperative Risikofaktoren für die Entstehung einer AI in der univariaten Analyse: Adipositas, Herzinsuffizienz, Koronare Herzerkrankung, periphere Verschlusskrankheit, Hypertonus, Steroideinnahme, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und Nikotinabusus. An intraoperativen Risikofaktoren fanden die Autoren eine OP-Zeit länger als 5 Stunden. Nicht relevant für die Entstehung einer ITAI waren in dieser Analyse das Vorliegen einer eingeschränkten Lungenfunktion, Notfalleingriffe, Folgeeingriffe und die intraoperative Bluttransfusion. In der multivariaten Analyse der präoperativen Risikofaktoren und der Resektionsverfahren stellten sich das Vorliegen von Herzinsuffizienz, Hypertonus und Niereninsuffizienz und eine Operation mit zervikaler Anastomose als relevant heraus.

Einen wesentlichen, patientenunabhängigen Faktor stellt das Krankenhaus dar, in dem die Resektion vorgenommen wird. Es wurde in mehreren Arbeiten gezeigt, dass in großen Zentren mit mehr als 20 bzw. 50 Ösophagektomien im Jahr, Anastomosen-Insuffizienzen seltener auftreten als in kleineren Häusern mit geringeren Fallzahlen<sup>25-29</sup>. Diese Erkenntnis hat eine zunehmende Zentralisation zur Folge. In der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs“ von 2012<sup>9</sup> wird die Resektion in Zentren mit entsprechenden Fallzahlen empfohlen. In der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ von 2015<sup>6</sup> wird ebenfalls die operative Therapie von Ösophagustumoren an Kliniken mit hoher Fallzahl empfohlen.

In einer Metaanalyse von H.Fuchs von 2017<sup>24</sup> bestätigten die Autoren nach Analyse von Patienten-Subgruppen eine starke Assoziation der Mortalität mit der Eingriffshäufigkeit des Krankenhauses. Sie fanden eine Mortalitätsrate in sogenannten High-Volume Zentren mit 20 und mehr Ösophagektomien im Jahr von 4,1% im Vergleich zu einer Mortalitätsrate von 11,4% in Low-Volume Zentren, also Krankenhäusern mit weniger als 6 Ösophagektomien

im Jahr. Hier wird zugrunde gelegt, dass in Krankenhäusern mit hoher Fallzahl das postoperative Komplikations-Management inklusive Diagnostik und Therapie standardisiert und rasch umgesetzt werden kann.

Die im Deutschen häufig als ASA-Klassifikation abgekürzte „American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA PS) Classification“ teilt präoperative Patienten nach ihren Erkrankungen in 6 Gruppen ein. Diese Einteilung war anfänglich lediglich als Beschreibung des physischen Zustands der Patienten unter Berücksichtigung ihrer Erkrankungen konzipiert. In der Folge zeigten jedoch zahlreiche Studien, dass die ASA-Klassifikation gut mit der perioperativen Morbidität und Letalität korreliert<sup>31-33</sup>. In der Tabelle 1.4 ist die aktuelle ASA-Klassifikation von 2014<sup>34</sup> mit Beispielen aufgeführt.

Die ASA-Klassifikation wurde für alle Patienten mit partiellen Ösophagektomien und transhiatal erweiterten Gastrektomien präoperativ erhoben.

Tabelle 1.4 aktuelle ASA-Klassifikation mit Definition und Beispielen<sup>34</sup>

aHT = arterielle Hypertonie, BAA = Bauchortenaneurysma, BMI = Body-Mass-Index, COPD = „chronic obstructive pulmonary disease“ (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), DIC = „disseminated intravascular coagulation“ (disseminierte intravasale Gerinnung), DM = Diabetes mellitus, EF = Ejektionsfraktion, KHK = koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, TIA = transitorisch ischämische Attacke

Grad	Definition	Beispiele
I	Gesunder Patient	Gesund, Nichtraucher, wenig oder kein Alkoholkonsum
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankungen	Keine funktionelle Einschränkungen: Raucher, regelmäßiger Alkoholkonsum, schwangere, übergewichtige Patienten, gut eingestellter Hypertonus/Diabetes, milde Lungenerkrankung
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung	Schlecht eingestellter Diabetes oder aHT, COPD, BMI $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup> , Hepatitis, Drogenmissbrauch, Schrittmacher, reduzierte EF, terminale NI mit Dialysepflicht, Apoplex, TIA, Myokardinfarkt oder KHK mit Stentversorgung vor >3 Monaten
IV	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt	MI, Apoplex, TIA oder KHK mit Stentversorgung vor < 3 Monaten, schwere Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz mit stark reduzierter EF, Sepsis, DIC, akutes Nierenversagen
V	Moribunder Patient	Rupturiertes BAA, schweres Polytrauma, intrakranielle Blutung mit Mittellinienshift, Multiorganversagen, Darmischämie
VI	Hirntoter Organspender	

#### 1.1.4 Klinik

Durch eine ITAI kommt es zu einer Verbindung der Speiseröhre und der thorakalen Höhle. Je nach Höhe und Ausmaß der Insuffizienz können Patienten ganz unterschiedliche Symptome aufweisen. Ein klinisches Beschwerdebild kann bei kleinen ITAI komplett fehlen, bei ausgedehnter Insuffizienz kann ein septisches Krankheitsbild mit konsekutivem Multi-Organversagen eintreten. Eine ITAI kann zu weiteren Organ-Komplikationen führen. Neben einer Mediastinitis kann sich ein Pleuraempyem entwickeln, es kann zu Arrosionsblutungen aus benachbarten Gefäßen kommen und es können sich ösophago-tracheale Fisteln ausbilden. Bei Entwicklung einer postoperativen Mediastinitis liegt die Mortalitätsrate bei 60%<sup>17</sup>.

Das Vorliegen einer Sepsis, einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks wird entsprechend der internationalen Leitlinie der „Surviving Sepsis Campaign“<sup>35</sup> bzw. nach der S2k-Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge“<sup>36</sup> definiert. Es werden als Kriterien der Nachweis einer Infektion, einer systemisch-entzündlichen Reaktion (SIRS) und ggf. akuter Organdysfunktionen zugrunde gelegt. Die Tabelle 1.4 führt die Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien auf.

Tabelle 1.5: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock  
entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien <sup>37</sup>

I. Nachweis einer Infektion Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
II. Systemic inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fieber (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>) oder Hypothermie (<math>\leq 36^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>- Tachykardie (<math>\text{HF} \geq 90/\text{min}</math>)</li> <li>- Tachypnoe (<math>\geq 20/\text{min}</math>) oder Hyperventilation (<math>\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{kPa}/\leq 33\text{mmHg}</math>)</li> <li>- Leukozytose (<math>\geq 12000/\mu\text{l}</math>) oder Leukopenie (<math>\leq 4000/\mu\text{l}</math>)</li> </ul>
III. Akute Organdysfunktionen (mind. 1 Kriterium) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute Enzephalopathie (eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium)</li> <li>- Relative oder absolute Thrombozytopenie (Abfall um mehr als 30% in einer Stunde, Thrombozyten <math>\leq 100.000/\mu\text{l}</math>)</li> <li>- Arterielle Hypoxämie (<math>\text{PaO}_2 \leq 10\text{kPa}</math> unter Raumluft oder ein <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math>-Verhältnis <math>\leq 33\text{kPa}</math> (<math>\leq 250\text{mmHg}</math>) unter Sauerstoffgabe)</li> <li>- Renale Dysfunktion (Diurese <math>\leq 0,5\text{ml/kg/h}</math> für wenigstens 2 Stunden, Serum-Kreatinin-Anstieg <math>&gt; 2^{\times}</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches)</li> <li>- Metabolische Azidose (Base Excess <math>\leq -5\text{ mmol/l}</math> oder eine Laktatkonzentration <math>&gt; 1,5^{\times}</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches)</li> </ul>
Sepsis : Kriterien I + II Schwere Sepsis : Kriterien I, II + III Septischer Schock : Kriterien I + II sowie wenigstens für 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90\text{mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65\text{mmHg}$ oder notwendiger Vassopressoreneinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90\text{mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65\text{mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

### 1.1.5 Diagnostik

Der wichtigste Parameter in der erfolgreichen Therapie der ITAI ist deren Früherkennung. Relevante Aspekte der Früherkennung einer intrathorakalen AI sind die Klinik des Patienten, die Qualität des Drainagesekretes der thorakalen und der abdominalen Drainagen und laborchemische Entzündungsparameter. Besteht der V.a. eine ITAI ist unverzüglich die weitergehende Diagnostik und ggf. Therapie einzuleiten <sup>17</sup>.

#### 1.1.5.1 Labor

Anhand der postoperativen, laborchemischen Überprüfung können akute Zustandsveränderungen rasch erkannt werden. Im Blutbild zeigt sich eine akute Entzündung durch Anstieg der Leukozyten, eine Blutung durch Abnahme aller Zellarten und eine chronische Entzündung durch angestiegene Thrombozyten-Konzentration. Weiterführend können laborchemische Werte für die Funktion einzelner Organe betrachtet werden. Insbesondere die Kombination von erhöhtem oder steigendem CRP und einer Leukozytose in den ersten 4 Tagen postoperativ stellte sich als sensitiver Parameter für eine Komplikation nach Ösophagektomie dar <sup>38-39</sup>.

#### 1.1.5.2 Bildgebende Verfahren

Bei der Röntgenkontrastdarstellung wird der Ösophagus durch orale Gabe von wasserlöslichem Kontrastmittel (KM) in mehreren Ebenen dargestellt. Ein mögliches Paravasat kann so erkannt werden. Eine standardisierte Kontrastdarstellung aller Patienten nach Ösophagektomie wird aufgrund nicht ausreichender Sensitivität und möglicher Aspiration nicht empfohlen <sup>40</sup>. Eine Computertomographie mit oraler Kontrastierung ist der aktuelle Goldstandard in der Bildgebung bei V.a. ITAI. Neben der Diagnose einer AI gibt die CT Auskunft über das Vorliegen einer Fistel, eines Abszesses, einer Peritonitis, einer Mediastinitis oder eines größeren perianastomotischen Verhaltes <sup>41</sup>. Wenn indiziert kann unmittelbar eine CT-gesteuerte Drainageneinlage erfolgen.

Abb. 1: CT-morphologische Befunde bei vorliegender Anastomosen-Insuffizienz mit ausgedehntem Pleuraerguss linksseitig, eingeschlossenen Luftfiguren und einliegender Drainage über die Anastomose



#### 1.1.5.3 Endoskopie

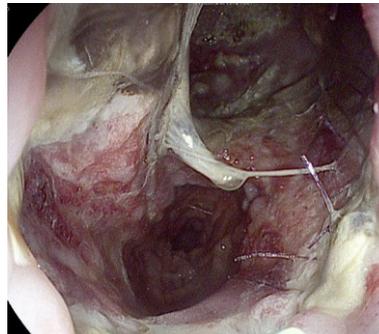
Mittels Endoskopie kann die Anastomose intraluminal abgeklärt werden. Es kann die Durchblutung der Schleimhaut überprüft, die Lokalisation und das Ausmaß der Insuffizienz erhoben werden. Eine zeitgleiche therapeutische Versorgung einer Insuffizienz ist möglich <sup>17, 42-43</sup>.

Abb.2: Endoskopisches Bild einer Anastomosen-Insuffizienz a) CAES Typ I und b) CAES Typ IIb

a)



b)



## 1.2 Therapie einer intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienz

In den Arbeiten von Kauer<sup>44</sup> und Bartels<sup>17</sup> werden 2 Behandlungsziele bei vorliegender Anastomosen-Insuffizienz definiert. Primäres Ziel ist eine rasche und suffiziente Drainage und die Vermeidung von weiteren Kontaminationen durch Ableitung von Sekreten im Bereich der Insuffizienz. Das sekundäre Behandlungsziel ist die Aufrecht-Erhaltung der Intestinalpassage und Sicherstellung der enteralen Ernährung während der Abheilungsphase der Insuffizienz.

### 1.2.1 Konservatives Vorgehen

Patienten mit fehlendem klinischem oder nur geringem Beschwerdebild bei nachgewiesener ITAI können konservativ behandelt werden. 2001 veröffentlichten Griffin et al.<sup>45</sup> einen Algorithmus für das Management von Patienten mit mediastinalem Leck. Demnach soll die Insuffizienz mittels 3-Lumensonde überbrückt werden, eine orale Nahrungsaufnahme entfällt, es erfolgt eine abdominelle und thorakale Drainage bei eventuell vorhandenem Abszess und eine suffiziente antibiotische Therapie. Bei diesem Konzept ist die engmaschige endoskopische und/oder radiologische Kontrolle der Insuffizienz wichtig, um das therapeutische Vorgehen anpassen zu können<sup>46</sup>.

### 1.2.2 Chirurgische Therapie

Bei Anzeichen einer unbeherrschbaren Sepsis oder Vorhandensein einer Interponatnekrose ist eine chirurgische Therapie indiziert<sup>17, 44</sup>. Je nach Befund kann eine Re-Laparotomie und/oder Thorakotomie mit Entfernung des nekrotischen Gewebes, ggf. Neuanlage der Anastomose, eine sichere perianastomotische Drainageneinlage, Abszessausräumung und Lavage erfolgen. Bei kritisch kranken Patienten kann ein Blindverschluss des Ösophagus und des Interponantes erfolgen und auf eine Anastomose bewusst verzichtet werden. Eine Folgeoperation zur Wiederherstellung der Passage kann nach Erholung des Patienten im Intervall vorgenommen werden. Ein chirurgisches Komplikationsmanagement ist komplex, gefährlich

und geht mit einer erhöhten Mortalitätsrate einher<sup>45-46</sup>. Weitere Folgeeingriffe sind meistens erforderlich.

### 1.2.3 Endoskopische Therapie

In der endoskopischen Therapie von ITAI stehen mehrere Techniken zur Verfügung. Wesentlich ist immer, wie von Griffin bereits 2001<sup>45</sup> formuliert, eine adäquate Drainage, nach innen oder außen.

#### 1.2.3.1 Fibrinkleberinjektion

Kleinere Fisteln können eventuell durch submuköse Injektion rund um die Insuffizienz mit Fibrinkleber therapiert werden. Durch die Injektion soll es zu einer Auffüllung und folgendem Verschluss der Insuffizienz und zu einer Stimulation der Granulation im Gewebe kommen<sup>48-49</sup>. Dieses Konzept des Fistelverschlusses wird in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie selten angewendet.

#### 1.2.3.2 Clip-Applikation

Der sogenannte OTSC (Over-the-Scope-Clip) ist ein großer Clip mit guter Gewebe-Eindringtiefe. Der OTSC wurde zur endoskopischen Therapie von Blutungen, Fisteln und Perforationen im GIT entwickelt. Es existieren mehrere Fallberichte über eine sichere Versorgung von Fisteln bei vorliegender ITAI<sup>50-51</sup>. Dieses Konzept des Fistelverschlusses wird in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie bei nachgewiesener ITAI selten angewendet.

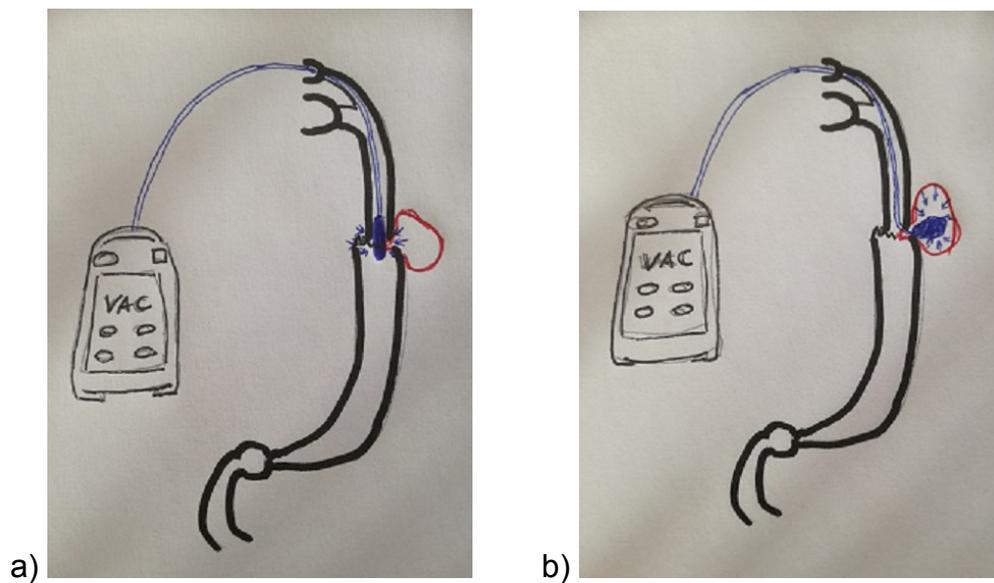
#### 1.2.3.3 Endoskopische Vakuumtherapie (EVT)

Die Endoskopische Vakuumtherapie wurde 2008 durch Wedemeyer und Loske erstmals publiziert<sup>52</sup>. Ein offenporiger Polyurethan-Schwamm wird mittels Endoskop vor deren Öffnung der Insuffizienzhöhle oder in der Insuffizienzhöhle platziert. So wird eine Drainage des Verhaltes nach luminal etabliert. Der Schwamm ist fest mit einem ableitenden Drainageschlauch verbunden, der transnasal ausgeleitet wird. Postinterventionell wird der Drainageschlauch mit einer Vakuumpumpe verbunden.

Vorteile der endoskopischen Vakuumtherapie sind neben der inneren Drainage eine nachweisliche Granulations-Induktion durch den Unterdruck.

Durch den kontinuierlichen Abtransport von Sekreten und Belägen resultieren saubere Wundverhältnisse im Applikationsbereich.

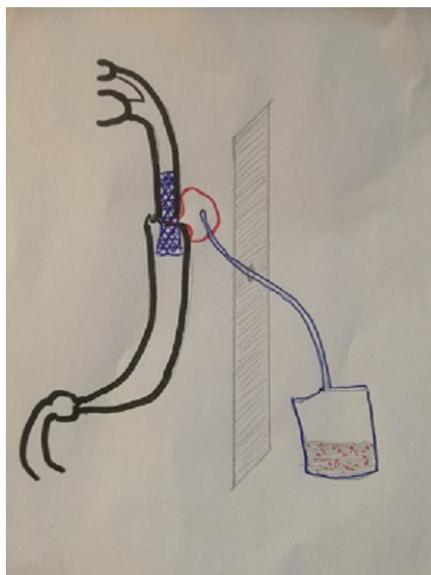
Abb. 3: Schematische Darstellung einer a) endoluminalen und einer b) intrakavitären Vakuumtherapie



#### 1.2.3.4 Stentplatzierung

Selbst-expandierende gecoverte Plastik- oder Metallstents können endoskopisch platziert werden um die Insuffizienz zu überdecken. Durch die Stentplatzierung ist ein frühzeitiger Kostaufbau möglich. Wesentlich für eine erfolgreiche Stent-Therapie von ITAI ist die adäquate Drainage der infizierten Wunde. Der einliegende Stent kann 2-6 Wochen verbleiben. Bei klinischem Wohlbefinden kann der Patient durchaus mit liegendem Stent entlassen werden.

Abb. 4: Schematische Darstellung einer Stent-Therapie mit externer Drainage



### 1.3 Postoperative Komplikationen

Zur einheitlichen Darstellung postoperativer Komplikationen wird die Klassifikation von Clavien und Dindo von 2004<sup>53</sup> verwendet. In dieser Klassifikation wird die Art der notwendigen Therapie, die zur Korrektur der Komplikation erforderlich ist, bewertet. Je invasiver die Therapie, desto höher wird die Komplikation bewertet. Grundsätzlich wird jede Abweichung von dem geplanten postoperativen Verlauf als Komplikation angesehen. Eine tabellarische Übersicht dieser Klassifikation ist in Tabelle 1.5 aufgeführt.

Tabelle 1.6 Klassifikation nach Clavien-Dindo<sup>53</sup>

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne medikamentöse, operative, endoskopische oder radiologische Interventionen
II	Medikamentöse Therapie, Bluttransfusionen, parenterale Ernährung
III	Komplikationen mit operativem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf
III a	Ohne Vollnarkose
III b	Mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Versorgung bedingen
IV a	Dysfunktion eines Organs
IV b	Dysfunktion multipler Organe
V	Tod des Patienten

## 1.4 Zielsetzung und Fragestellung

In dieser Arbeit wird das bisherige Komplikationsmanagement bei intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen nach Ösophagektomien an der Universitätsklinik Tübingen analysiert. Folgende Fragestellungen werden bearbeitet:

1. Ist ein postoperativer Behandlungs-Algorithmus bei Patienten mit intrathorakalen Anastomosen etabliert?
2. Ist ein diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen etabliert?
3. Wie effizient ist die gewählte Therapie bei Patienten mit intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen?
4. Ist ein therapeutischer Algorithmus bei Patienten mit intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen etabliert?

## II. Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Grundlage dieser Arbeit ist die retrospektive Auswertung der Daten aller Patienten, die in dem Zeitraum Januar 2005 bis Dezember 2016 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Tübingen mittels abdomino-thorakaler Enbloc-Ösophagektomien, einzeitiger Gastrektomie und Ösophagus-Teilresektionen oder transhiatal erweiterter Gastrektomien reseziert wurden und eine intrathorakale Anastomose zur Passage-Wiederherstellung erhalten haben. Die Datenakquise erfolgte über die Auswertung der OPS-Codes 5-426.21 und 5-438.2 nach Erhalt des positivem Votums der Ethikkommission der Universität Tübingen.

Eine schriftliche Einwilligung über die Verwendung der patientenbezogenen Daten zur statistischen Auswertung liegt bei allen Patienten des Universitätsklinikums Tübingen vor.

Die erhobenen Patientencharakteristiken umfassen Geschlecht, Alter, Indikation zur Resektion, erfolgte Neoadjuvanz und der histologischen Befund des Resektates. Bei allen Patienten mit den genannten Operationen wurden Risikofaktoren (kardiale, pulmonale, hepatische, renale und angiologische Vorerkrankungen) und der perioperativ festgelegte ASA-Score erhoben. Ferner erfolgt eine Analyse der postoperativ erhobenen Laborparameter, insbesondere von Leukozytenzahl, Konzentrationen von CRP und Procalcitonin (PCT) innerhalb der ersten 4 Tage nach dem Eingriff.

Die 24 Patienten, die eine intrathorakale Anastomosen-Insuffizienz entwickelt haben, werden weitergehend analysiert nach Zeitpunkt des Auftretens der ITAI, der klinischen Symptome und laborchemischen Veränderungen, der diagnostischen Befunde und der erfolgten Therapie. Die Patienten werden nummeriert, nach Zeitpunkt des Auftretens der ITAI. Die Nummerierung bleibt in der gesamten Auswertung bestehen. Es wird die Krankenhausmorbidity, die Krankenhaus- und die intensivstationäre Liegedauer erfasst. Die Anzahl der Re-Interventionen und ggf. der Wechsel des Therapieregimes wird betrachtet.

Als Definition einer intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienz wird der radiologische oder endoskopische Nachweis eines Wanddefektes im Bereich

der Anastomose festgelegt. Die Einteilung der ITAI erfolgt entsprechend der CAES-Klassifikation.

Zur einheitlichen Aufarbeitung der postoperativen Komplikationen wird die Clavien-Dindo-Klassifikation<sup>52</sup> angewendet.

## 2.2 Endoskopische Therapieverfahren

In der Interdisziplinären Endoskopie der Universitätsklinik Tübingen arbeiten Gastroenterologen und Viszeralchirurgen gemeinsam. Durch mobile Endoskopie-Einheiten sind endoskopische Untersuchungen am Patientenbett auf den Intensivstationen im Haus oder im Operationssaal möglich.

Bei V.a. einer ITAI werden die Endoskopien mit Endoskopen der Firma Pentax™ mit einem Arbeitskanal von 2,6-3,2mm durchgeführt. Die Endoskope haben einen Außendurchmesser von 9,0-9,8mm. Bei wachen, klinisch stabilen Patienten kann die Untersuchung in den Räumlichkeiten der Interdisziplinären Endoskopie erfolgen. Bei allen Untersuchungen ist neben dem Endoskopiker mindestens eine erfahrene Endoskopie-Assistenz im Raum. Bei instabilen oder beatmeten Patienten erfolgt die Untersuchung auf der Intensivstation. Das Untersuchungsteam besteht auch hier aus Endoskopiker und Endoskopie-Assistenz, der Patient wird ferner betreut durch einen anwesenden Anästhesisten und einen Anästhesie- bzw. Intensivpfleger.

Zunächst erfolgt die Intubation des oberen Ösophagus sphinkters (oÖS), anschließend wird das Gerät langsam und mit möglichst wenig Wandkontakt bis zur Anastomose vorgeschoben. Je nach Befund kann eine tiefere Endoskopie des Schlauchmagens oder des Jejunums erfolgen. Im Bereich der Anastomose erfolgt die Diagnostik nach Vorhandensein einer Insuffizienz, Größe und Ausmaß der Insuffizienz und Durchblutungsaspekt der Schleimhaut.

Besteht die Indikation zur endoskopischen Therapie kann diese zeitgleich erfolgen.

### 2.2.1 Konservatives Vorgehen

Bei endoskopisch gesicherter ITAI, deren Ausmaß keiner Intervention bedarf, wird endoskopisch kontrolliert eine tiefe Ernährungssonde jejunal platziert. Es handelt sich hier um eine weiche 3-Lumen-Sonde, die transnasal ausgeleitet wird. Verwendet werden die Freka® Trelumina-Sonden der Firma Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Im Rahmen der Endoskopie wird das Endoskop weit über die Anastomose hinaus im tiefen Duodenum/Jejunum platziert. Über den Arbeitskanal des Gerätes wird ein Draht im Dünndarm platziert. Das Gerät wird entfernt und der Draht mittels Umleitung von oral nach nasal ausgeleitet. Über den liegenden Draht erfolgt nun der transnasale Vorschub der 3-Lumensonde. Es kann abschließend eine endoskopische oder radiologische Lagekontrolle der Sonde erfolgen.

Über die Sonde kann der Patient enteral ernährt werden. Die Sonde verfügt über einen Entlüftungsschenkel, so dass enterale Gase abgeleitet werden. Die Sonde wird als Leitstruktur für enterale Flüssigkeiten im OGIT genutzt, so dass keine relevanten Druckentwicklungen entlang der Sonde auftreten sollten, dies ist insbesondere nach Schlauchmagenbildung mit spastischem Pylorus relevant.

### 2.2.2 Endoskopische Vakuumtherapie (EVT)

Bei der endoskopischen Vakuumtherapie wird ein Polyurethanschwamm in die Insuffizienzhöhle eingebracht oder vor das Ostium der Insuffizienz im Lumen platziert. Für die Positionierung des Schwamms steht ein Overtube für das Endoskop zur Verfügung, der an die gewünschte Lokalisation gebracht wird. Nach Rückzug des Endoskops kann der Schwamm direkt in dem Tubus vorgeschoben werden. Alternativ hierzu kann das sogenannte Rucksack-Verfahren angewendet werden. Dabei wird in den Schwamm ein Faden eingenäht. Mittels über den Arbeitskanal eingebrachter endoskopischer Faszange wird der Schwamm am Faden gegriffen und auf dem Endoskop „reitend“ bis zur Insuffizienz unter Sicht platziert. Durch Umgreifen mit der Faszange kann nun die präzise Platzierung des Schwammes stets unter Sicht erfolgen. Der Schwamm ist mit einem Drainageschlauch fest verbunden, der transnasal ausgeleitet wird. Ex situ wird der Drainageschlauch mit einem konstanten Unterdrucksystem verbunden. Als Unterdruckquelle wurde in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-

und Transplantationschirurgie Tübingen eine individuell einstellbare Pumpe (Firma KCI) oder eine Hochvakuumdrainage mit einem Differenzdruck von 900mbar, die sogenannte Redon-Flasche, genutzt. Durch die offenen Poren des Schwammes wird der Sog gleichmäßig auf das gesamte, mit der Oberfläche des Schwamms in Kontakt stehende, Gewebe übertragen. Das verwendete endoskopische Vakuumsystem der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie ist der EsoSponge® der Firma B.Braun Melsungen AG.

Als Vorteile dieses Therapiekonzeptes werden von der Firma B.Braun aufgelistet die kontinuierliche Drainage ohne Sekretstau, die Infektkontrolle, ein kontinuierliches Débridement mit rascher Säuberung der Wundhöhle, Granulationsförderung und dadurch mechanische Verkleinerung der Wundhöhle.

Der Schwamm kann bettseitig auf die gewünschte Größe zurechtgeschnitten werden. Bei Bedarf können auch 2 Schwämme in eine große Insuffizienzhöhle eingebracht werden und mittels Y-Stück an die gleiche Unterdruck-Quelle angeschlossen werden. Der Schwamm sollte alle 48-72 Stunden endoskopisch gewechselt werden, um ein Einwachsen des Granulationsgewebes und eine Verstopfung der Poren zu vermeiden. Durch das kurze Wechselintervall ist eine engmaschige, endoskopische Befunderhebung gewährleistet.

### 2.2.3 Stent-Therapie

In der Interdisziplinären Endoskopie werden zur Überbrückung von ITAI vorwiegend die WallFlex™-Stents der Firma Boston Scientific verwendet. Es stehen teil- oder vollgecoverte selbstexpandierende Metall-Stents (PC- oder FC-SEMS) zur Verfügung. Es handelt sich um ein röhrenförmiges Gitternetz aus Nitinol (Akronym für Nickel Titanium Ordance Laboratory, wo es 1958 entwickelt wurde). Nitinol ist ein sogenanntes superelastisches Material, das bei Raumtemperatur verformbar und elastisch ist.

Am Ober- und Unterrand ist der Stent verbreitert, dies sind die sogenannten Tulpen. In die Tulpe eingeflochten befindet sich ein umhüllter Polyesterfaden, der zur Bergung des Stents genutzt wird. Die Silikon-Beschichtung der Stents verhindert ein Einwachsen in das umgebende Gewebe und bewirkt eine leichtere Bergung zur Replatzierung oder kompletten Entfernung, kann

aber auch zu einer erhöhten Dislokationsrate führen. Das Risiko einer Stent-Dislokation kann durch die Verwendung von teilgecoverten Stents vermindert werden. Vollgecoverte Stents mit einer breiten Tulpe dislozieren ebenfalls seltener als schlanke Stents mit schmaler Tulpe.

Die Stents haben eine starke Radial-Kraft, sie dehnen sich nach Freisetzung bei Körpertemperatur komplett nach 24-72h aus<sup>54</sup>.

Endoskopisch wird zunächst die Längen-Ausdehnung der Insuffizienz diagnostiziert. Der Stent muss von der Länge so gewählt werden, dass er die Insuffizienz sicher überbrückt, diese jedoch nicht zu weit überragt, wegen der entstehenden Dislokationsgefahr.

Das Endoskop wird zunächst weit über die Anastomose platziert. Es wird über den Arbeitskanal ein Draht vorgelegt. Über den Draht wird nach Entfernung des Endoskops der Stent im Applikationssystem eingeführt. Die Platzierung des Applikationssystems erfolgt endoskopisch kontrolliert, indem man neben dem System einspiegelt. Hierzu wird ein Feinkaliber-Gerät mit einem Außendurchmesser von 6-8mm verwendet. Unter Sicht kann bei korrekter Positionierung der Stent aus dem Applikator freigesetzt werden, während der Freisetzung erfolgt eine kontinuierliche Lageoptimierung. Eine radiologische Lagekontrolle des Freisetzungsmansövers ist ebenfalls möglich, wird jedoch bei meistens notfallmäßiger Applikation in kritisch kranken Patienten aufgrund des erhöhten Zeit-, Personal- und Raumbedarfs nicht angewendet.

### 2.3 Datenerfassung und Methode

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel und der Auswertungssoftware PRISM 4.0. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz kamen folgende Testverfahren zur Anwendung:

1. Wilcoxon-Test
2. U-Test (Mann-Whitney)

Die Zuordnung von p-Wert und statistischer Signifikanz sind nachfolgend dargestellt.

p-Wert	Statische Signifikanz
$p < 0,0001$	Hochsignifikant
$0,0001 \leq p \leq 0,05$	Signifikant
$0,05 \leq p \leq 0,1$	Tendenz
$p > 0,1$	Nicht signifikant

### III. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenanalyse gesamt

Es wurden die Daten von 176 Patienten erfasst und ausgewertet. Es wurden in den 12 Jahren Beobachtungszeit von Januar 2005 bis Dezember 2016 144 partielle En-Bloc Ösophagektomien, 27 transhiatal erweiterte Gastrektomien und 5 totale Gastrektomien und Ösophagusteilresektionen mit Dickdarm-Interponaten an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Bei den analysierten Patienten handelt es sich um 28 Frauen und 148 Männer. Das mittlere Alter lag bei 60,01 Jahren, der jüngste Patient war 30 Jahre, der älteste Patient war 84 Jahre alt. Die den Operationen zugrundeliegenden Diagnosen sind in der Tabelle 3.1. aufgeführt. Eine Neoadjuvanz erfolgte bei 158 Patienten (91,86% der Patienten mit Malignomen).

Insgesamt verstarben 8 Patienten während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes (4,54%), hiervon hatten 5 Patienten eine nachgewiesene Anastomosen-Insuffizienz.

Tabelle 3.1. Ösophagektomie / Gastrektomie bedingende Grunderkrankung der Patienten 01/2005 – 12/2016

Grunderkrankung	Patienten-Anzahl gesamt
AEG I-III	130
PLECA	34
Undifferenziertes Karzinom	2
Malignes Melanom	2
Achalasie	3
Insuffizienz nach Gastric Sleeve	1
Neuroendokrines Karzinom	2
Leiomyosarkom	1
GIST	1

### 3.2 Stationäre Behandlungsdauer bei Patienten ohne Anastomosen-Insuffizienz

Bei Patienten ohne ITAI betrug die mittlere Krankenhausliegedauer 18,59 Tage (8-38) und die mittlere intensivstationäre Überwachungszeit 5,94 Tage (0-31).

In der Tabelle 3.2. sind die Daten der mittleren Krankenhaus-Gesamtaufenthaltsdauer und der intensivstationären Behandlungsdauer nach Jahren gestaffelt aufgeführt mit Angabe des entsprechenden Patientenaufkommens.

Tabelle 3.2 Stationäre Behandlungsdauer von Patienten ohne ITAI nach Jahren

Jahr	Mittlere stationäre Verweildauer in Tagen (Min/Max)	Mittlere intensivstationäre Behandlungsdauer in Tagen (Min/Max)	Anzahl Patienten/Jahr
2005	25,00 (13/37)	5,33 (3/10)	3
2006	17,67 (14/24)	3,00 (1/6)	3
2007	18,17 (13/27)	4,50 (3/9)	12
2008	17,57 (11/29)	4,86 (2/7)	7
2009	13,86 (10/20)	4,50 (0/11)	14
2010	20,00 (11/35)	6,83 (2/19)	18
2011	22,25 (11/38)	7,75 (2/27)	16
2012	19,40 (12/29)	7,20 (1/29)	10
2013	15,80 (12/28)	5,20 (2/13)	10
2014	21,18 (11/47)	8,95 (1/31)	22
2015	15,90 (9/25)	4,76 (1/14)	21
2016	14,76 (8/42)	4,00 (0/28)	18

### 3.3 Risikofaktoren bei Patienten ohne Anastomosen-Insuffizienz

Der präoperativ erhobene ASA-Score bei den 152 Patienten ohne ITAI war:

3x 1 = keine Beeinträchtigungen, gesunder Patient,

101x 2 = Patienten mit geringfügigen Erkrankungen, und

48x 3 = Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung.

Die Analyse der Risikofaktoren präoperativ ergab eine kardiale Vorerkrankung bei 83 Patienten, hierunter fanden sich koronare Herzerkrankungen, bekannte Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelerkrankungen und stattgehabte akute coronare Ereignisse.

Eine pulmonale Vorerkrankung bestand bei 75 Patienten, zum größten Teil handelte es sich hier um Nikotinabusus >20py, COPD und OSAS.

Eine renale Vorerkrankung bestand bei 6 Patienten jeweils mit einer diabetischen Nephropathie. Hepatisch waren 25 Patienten vorerkrankt, davon 13 Patienten mit einer ASH, 10 Patienten mit einer NASH, 2 Patienten mit Virushepatitiden.

Eine bestehende angiologische Erkrankung präoperativ wurde bei 55 Patienten diagnostiziert, hierunter fanden sich stattgehabte Thrombosen, pAVK, und stattgehabte cerebrale Blutungen.

### 3.4 Analyse des postoperativen Labors bei Patienten ohne Anastomosen-Insuffizienz

Es erfolgte die retrospektive Erhebung der postoperativen Labordiagnostik an den Tagen 1-4. Für die postoperativen Tagen 1 bis 4 wurden jeweils die Leukozyten/ $\mu$ l und die CRP-Konzentration in mg/dl erhoben. An den Tagen 3 und 4 wurde zusätzlich, wenn bestimmt, das PCT in ng/ml erhoben.

Wie in der Tabelle 3.3 aufgezeigt, erfolgte die Laboranalyse an den vier postoperativen Tagen nicht standardisiert. Die Leukozytenanzahl/ $\mu$ l wurde bei 155/156 Patienten an Tag 1, bei 149 Patienten an Tag 2, bei 140 Patienten an Tag 3 und bei 123 Patienten an Tag 4 bestimmt. Die Bestimmung vom CRP an den Tagen 1 und 2 erfolgte jeweils bei 32/156 Patienten. Am dritten postoperativen Tag wurde CRP bei 43 Patienten und am 4. Postoperativen Tag bei 45 Patienten bestimmt. PCT wurde bei 58 bzw. 55/156 Patienten an den Tagen 3 und 4 erhoben.

Tabelle 3.3 postoperative Laborwerte Tag 1-4 (Mittelwerte, Maximum und Minimum in Klammern) mit der Anzahl n der jeweils durchgeführten Untersuchungen (Prozent in Klammern)

Tag	Leukozyten/ml	Anzahl n (%)	CRP mg/dl	Anzahl n (%)	PCT ng/ml	Anzahl n (%)
1	9781 (3780-19260)	155 (99,34)	9,75 (1,54-18,18)	32 (20,51)		
2	10437 (4490-23410)	149 (95,51)	17,61 (9,35-31,59)	32 (20,51)		
3	9182 (1151-23450)	140 (89,74)	16,50 (6,41-30,86)	43 (27,56)	0,88 (0,12-16,61)	58 (37,18)
4	8212 (3380-17210)	123 (78,85)	14,69 (3,22-31,71)	45 (28,85)	0,97 (0,11-11,39)	55 (35,26)

### 3.5 Morbidität bei Patienten ohne Anastomosen-Insuffizienz

Die Patienten nach Ösophagektomien und Gastrektomien wurden anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt. Die Klassifikation bezieht sich auf die ersten 30 Tage nach dem chirurgischen Eingriff. Insgesamt konnten 45 Patienten (29,61% aller operierten Patienten ohne ITAI) nach einem regulären postoperativen Verlauf ohne relevante medikamentöse Therapie oder stattgehabte postoperative Interventionen entlassen werden (Grad I). Bei 37 Patienten (24,35%) war eine weitere medikamentöse Behandlung oder Transfusion von Blutprodukten im stationären Rahmen notwendig (Grad II). Komplikationen, die chirurgische, endoskopische und oder radiologische Interventionen ohne Vollnarkose bedingen, also Grad IIIa-Komplikationen, traten bei 30 Patienten auf (19,08%). Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Handlungsbedarf mit Vollnarkose, Grad IIIb-Komplikationen, traten bei 12 Patienten (8,55%) auf. Postoperativ wurden 21 Patienten (13,82%) intensivstationär mit einem Ein-Organ-Versagen (Grad IVa), und 5 Patienten mit Multi-Organ-Versagen (3,29%) behandelt. 2 Patienten verstarben im postoperativen Verlauf von 30 Tagen und werden in der Clavien-Dindo-Klassifikation mit Grad V geführt.

### 3.6 Krankenhausmortalität bei Patienten ohne Anastomosen-Insuffizienz

Im Zeitraum 2005 bis 2016 sind 3 Patienten nach partieller Ösophagektomie oder transhiatal erweiterter Gastrektomie ohne nachgewiesene Anastomosen-Insuffizienz verstorben (1,77% des Gesamtkollektivs). Dementsprechend lag die Krankenhausmortalität von allen Patienten nach Ösophagusresektionen und intrathorakalen Anastomosen ohne Insuffizienz bei 1,97% über den gesamten analysierten Zeitraum.

In der Tabelle 3.4 sind die Patienten-Charakteristika der 3 verstorbenen Patienten ohne ITAI aufgeführt. In dem nachfolgenden Text erfolgt eine kurze Zusammenfassung der stationären Aufenthalte.

Ein Patient wurde 2012 im Alter von 40 Jahren nach neoadjuvanter Chemotherapie bei einem Siegelringhaltigem Karzinom des Ösophagus reseziert. Im OP-Bericht finden sich keinerlei Besonderheiten vermerkt. Unmittelbar postoperativ verschlechterte sich die pulmonale Situation des

Patienten im Sinne eines ARDS. Die Intensivtherapie inklusive Lagerungsmanöver brachten keine Besserung, so dass am 5. pop. Tag durch die Kollegen der THG eine ECLS (extracorporale life support) zur maschinellen Oxygenierung angeschlossen werden musste. Am 2. und 9. pop. Tag erfolgten endoskopische Anastomosen-Kontrollen, jeweils mit blandem Befund. Die mehrfachen CT-Diagnostiken zeigten ebenfalls keinen Anhalt für eine Anastomosen-Insuffizienz. Der Patient entwickelte ein akutes Nierenversagen, im Rahmen des ARDS entwickelte sich eine disseminierte intravasale Gerinnung mit Stenosierung des Truncus hepaticus und nur filiformer Durchblutung der A. hepatica. Schließlich entwickelte sich ein akutes Leberversagen unter der Mangeldurchblutung. Eine offene Thrombektomie der A. hepatica führte nicht zu einer Besserung des klinischen Gesamtbefundes. Der Patient verstarb am 29. postoperativen Tag nach partieller Ösophagektomie und Magenhochzug im Multiorganversagen.

Ein 75-jähriger Patient mit einem neoadjuvant vorbehandeltem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wurde 2014 subtotal Ösophagus-reseziert. Der Operation schloss sich ein 30-tägiger Intensiv-Aufenthalt an bei ausgeprägten respiratorischen Problemen, Aspirationen und mehrfachen Intubationen. Eine Anastomosen-Insuffizienz lag laut CT-Diagnostik zu keinem Zeitpunkt vor. Eine endoskopische Kontrolle der Anastomose wurde nicht durchgeführt. Am Tag der Verlegung auf die chirurgische Normalstation wurde der Patient kreislauf-depressiv und entwickelte eine Schnappatmung. Trotz umgehend einsetzender Reanimations-Maßnahmen verstarb der Patient am 33. pop. Tag.

Ein 77-jähriger Patient mit einem stenosierendem AEG I-Tumor, der eine Neoadjuvanz abgelehnt hatte, wurde 2015 thorakoskopisch assistiert Ösophagus-reseziert. Am 2. pop. Tag trat im Rahmen von der Respirator-Entwöhnung eine abdominelle Fasziendehiszenz mit Prolaps von Dünndarmschlingen auf. Die Revisions-Operation wurde umgehend durchgeführt. Durch das Hautklammermaterial kam es zu einer Darmperforation, die übernäht wurde. Im weiteren intensivmedizinischen Verlauf verschlechterte sich der Patient unter Entwicklung eines

systemischen Entzündungssyndroms (SIRS) und pulmonaler Insuffizienz rapide. Der Patient entwickelte eine DIC mit beidseitigen Lungenarterienembolien. Ein akutes Nierenversagen wurde mittels kontinuierlicher Dialyse therapiert. Die pulmonale Situation verschlechterte sich unter Ausbildung von Pneumothoraces bds. und der Patient verstarb unter Reanimationsmaßnahmen am 11. pop. Tag nach Ösophagusresektion mit Magenhochzug.

Tabelle 3.4 Patientencharakteristika der 3 verstorbenen Patienten ohne ITAI

Alter Patient	40	77	75
Geschlecht Patient	M	m	m
ASA-Score	1	3	3
Art der Operation	Partielle Ösophagektomie	Subtotale Ösophagektomie	Partielle Ösophagektomie
Anastomosen-Technik	Handnaht	Handnaht	Staplernaht
Histologisches Ergebnis	Siegelringhaltiges CA	PLECA	AEG I
Endoskopie Anastomose	2x	0	0
CT Anastomose	6x	1x	2x
Zeitpunkt des Todes	pop. Tag 29	pop. Tag 33	pop. Tag 11

### 3.7 Patientenanalyse mit Anastomosen-Insuffizienz

Im gesamten Beobachtungszeitraum entwickelten 24 (13,64%) Patienten eine Anastomosen-Insuffizienz. Die durchgeführten resezierenden Eingriffe waren in 13 Fällen die abdomino-rechts-thorakale Ösophagusresektion mit retrosternalem Magenhochzug, in 6 Fällen eine thorakoskopische Ösophagusresektion ebenfalls mit retrosternalem Magenhochzug und intrathorakaler Anastomose und in 5 Fällen die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit intrathorakaler Ösophagojejunostomie, hiervon wurden 2 Eingriffe laparoskopisch assistiert durchgeführt. Die den Operationen zu Grunde liegenden Erkrankungen der Patienten, die postoperativ eine ITAI entwickelt haben, sind in der Tabelle 3.5 aufgeführt. Die insuffizienten Anastomosen wurden bei 11 Patienten als Handnaht-Anastomosen ausgeführt, bei 13 Patienten wurde ein zirkuläres Klammernahtgerät verwendet. In der Tabelle 3.6 sind die Operationen und verwendeten Anastomosen-Techniken aufgeführt.

Die Anastomosen-Lokalisation war endoskopisch ausgemessen im Mittel bei 29,42cm ab Zahnreihe (23-36cm ab ZR).

Die Geschlechterverteilung bei Patienten mit ITAI war männlich zu weiblich 5:1 (20 männliche, 4 weibliche Patienten). Das mittlere Alter der Patienten mit ITAI lag bei 63,46 Jahren, der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 36 Jahre alt, der älteste Patient war 80 Jahre alt.

Dreiundzwanzig der Patienten wurden aufgrund eines Malignoms reseziert (95,83%). Bei einer Patientin handelte es sich um einen GIST (Gastrointestinaler Stroma-Tumor) des distalen Ösophagus. Fünf Patienten mit nachgewiesener ITAI (20,83%) verstarben im postoperativen, stationären Verlauf.

Tabelle 3.5 OP-bedingende Grunderkrankung bei Patienten mit ITAI 01/2005-12/2016

Grunderkrankung	Patienten-Anzahl gesamt
AEG I-III	19
PLECA	2
Malignes Melanom	1
Neuroendokrines Karzinom	1
GIST	1

Tabelle 3.6 Eingriffe und Anastomosentechniken bei Patienten mit ITAI

Eingriff	Technik	Anzahl (n)
Abdomino-rechtsthorakale partielle En-Bloc Ösophagektomie, konventionell	Handnaht	11
	Stapler	3
Abdomino-rechtsthorakale partielle En-Bloc Ösophagektomie, thorakoskopisch	Stapler	5
Transhiatal erweiterte Gastrektomie, konventionell	Stapler	3
Transhiatal erweiterte Gastrektomie, laparoskopisch	Stapler	2

### 3.8 Stationäre Behandlungsdauer bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienz

Patienten mit ITAI nach Ösophagektomien wurden im Mittel 16,46 Tage (1-98) auf einer Intensivstation therapiert und blieben 39,25 Tage (10-115) im Krankenhaus stationär. In der Tabelle 3.7 sind die Daten der Behandlungsdauer intensivstationär und gesamt nach Jahren gestaffelt und mit Angabe des Patientenaufkommens angegeben.

Tabelle 3.7 Stationäre Behandlungsdauer von Patienten mit ITAI nach Jahren

Jahr	Mittlere stationäre Verweildauer in Tagen (Min/Max)	Mittlere intensivstationäre Behandlungsdauer in Tagen (Min/Max)	Anzahl Patienten/Jahr
2007	43,50 (10/77)	24,00 (7/41)	2
2009	34	34	1
2010	42	14	1
2011	115	98	1
2013	29	11	1
2014	34,80 (15/51)	13,00 (4/42)	5
2015	36,8 (19/73)	6,17 (1/13)	6
2016	34,14 (10/86)	12,57 (0/66)	7

### 3.9 Risikofaktoren bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen

Der perioperativ erhobene ASA-Score bei den 24 Patienten mit Entwicklung einer ITAI war: 1x 1 = keine Beeinträchtigungen, gesunder Patient,

16x 2 = Patienten mit geringfügigen Erkrankungen, und

7x 3 = Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung.

Die Analyse der Risikofaktoren präoperativ ergab eine kardiale Vorerkrankung bei 8 Patienten, mit koronarer Herzerkrankungen (4x), bekannte Herzrhythmusstörungen (3x) und Z.n. Myokardinfarkt (1x). Eine pulmonale Vorerkrankung bestand bei 15 Patienten, zum größten Teil handelte es sich hier um Nikotinabusus >20py (13x) und COPD (2x). Eine renale Vorerkrankung bestand bei keinem der Patienten mit einer ITAI im Verlauf. Drei Patienten wiesen eine alkoholinduzierte Steatosis hepatis auf. Eine Thrombose war bei einem Patienten anamnestisch bekannt, bei 2 Patienten bestand eine pAVK.

### 3.10 Neoadjuvante Therapiekonzepte bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienz

Eine Neoadjuvanz erfolgte bei siebzehn Patienten mit maligner Grunderkrankung mit ITAI (73,91%). In der Tabelle 3.8 erfolgt eine Aufstellung der patientenbezogenen Therapie nach histopathologischem Befund.

Tabelle 3.8 Patientenbezogene Aufstellung der neoadjuvanten Therapie nach histologischem Befund

Tumor	Pat.-Nr.	TNM	Neoadjuvanz	Jahr der Therapie
AEG I	8	ypT0	Chemotherapie	2014
	10, 18	pT1	2x ohne	2014 – Versuch EMR 2016
	3, 5, 7	ypT1	3x Chemotherapie	2009, 2011, 2014
	2	pT2	Ohne	2007 – Versuch EMR
	1	pT3	1x ohne	2007 – Pat. abgelehnt
	9, 15, 17, 19	ypT3	4x Chemotherapie	2014, 2x 2015, 2016
	13	ypT4	Chemotherapie	2015
AEG II	24	ypT0	Chemotherapie	2016
	21	ypT2	Chemotherapie	2016
	23	pT3	1x ohne	2016 – Pat. abgelehnt
	11,20	ypT3	2x Chemotherapie	2016, 2014
AEG III	22	pT3	Ohne	2015 – Pat. abgelehnt
PLECA	6	ypT1	Radio-Chemotherapie	2013
	4	pT2	Ohne	2010, primäre Resektion, dann HNO
Melanom	16	pT3	Melanom-spezifische Immunchemotherapie	2015
NeCa	12	ypT3	Radio-Chemotherapie	2015
GIST	14		Glivec	2015

Bei 2 Patienten wurden multimodale Konzepte mit Radio-Chemotherapie durchgeführt, bei 15 Patienten Chemotherapien. Bei 2 Patienten erfolgte die Resektion nach dem frustrierten Versuch einer endoskopischen Abtragung ohne Neoadjuvanz. Bei einem Patienten wurde im endoskopischen, histologischen Präparat eine Infiltration der oberen Submukosa eines T1 G2-Adenokarzinoms diagnostiziert. Im operativen Präparat konnte kein Residualtumor nachgewiesen werden, alle Lymphknoten waren Metastasenfrei. Der Patient Nr. 2 wurde bei dem endosonographischen Bild eines T1-Karzinoms versucht mittels EMR zu reseziieren. Bei fehlendem „lift-off“ Phänomen im zentralen Tumoranteil wurde die EMR angebrochen. Der 81-jährige Patient lehnte eine Neoadjuvanz ab und wurde bereits 7 Tage nach dem EMR-Versuch operativ reseziert. Im operativen, histologischen Präparat konnte eine Tumorf infiltration des G2-3-Karzinoms bis in die Tunica muscularis gesehen werden (T2-Karzinom).

Ein Patient wies ein Doppelkarzinom mit einem PLECA Bereich des Mundbodens und einem Adenokarzinom im distalen Ösophagus auf. Der Patient wurde im interdisziplinären Konsens primär distal Ösophagusreseziert und sollte anschließend eine lokale Resektion des Mundbodenkarzinoms mit adjuvanter Radiochemotherapie erhalten.

Drei Patienten lehnten eine Neoadjuvanz grundsätzlich ab und wurden in den Jahren 2007, 2015 und 2016 primär reseziert.

### 3.11 Klinische Situation bei Verdacht auf Anastomosen-Insuffizienz

Der klinische Verdacht auf das Vorliegen einer ITAI ergab sich bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten aufgrund einer respiratorischen Partial- oder Globalinsuffizienz, klinischer und laborchemischer Entzündungskonstellation und vermehrten Schmerzen. In der Tabelle 3.9 sind die wegweisenden, klinischen Manifestationen aufgeführt.

Eine laborchemische Kontrolle wurde bei allen Patienten mit klinischem V.a. ITAI durchgeführt. Zum Zeitpunkt des ersten klinischen V.a. das Vorliegen einer Anastomosen-Insuffizienz betrug die Leukozytenzahl im Mittel 10898/ $\mu$ l (19740-1490/ $\mu$ l) und der CRP-Serumspiegel lag bei 19,91 mg/dl (45,20-8,24mg/dl). Der PCT-Spiegel betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der ITAI im Mittel 2,6 ng/ml (0,19-9,2 ng/ml).

Von den 24 Patienten mit nachgewiesener ITAI wurden 14 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung intensivstationär betreut.

Tabelle 3.9 Klinischer Befund bei V.a. ITAI

Klinischer Befund	Anzahl absolut
Respiratorische Partialinsuffizienz	9
Auffälliges Drainagesekret	6
Laborchemische Entzündungszeichen	5
Sepsis	3
Mediastinitis	1
Erbrechen	1

### 3.12 Labordiagnostik bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen

Retrospektiv wurden die erhobenen Laborparameter bei Patienten mit nachgewiesener ITAI analysiert. Es wurden die Werte der Leukozytenkonzentration in  $n/\mu l$ , der Spiegel des C-reaktiven Proteins in  $mg/dl$  an den Tagen 1, 2, 3 und 4 postoperativ und am Tag der Erstdiagnose der ITAI erhoben. Der PCT-Spiegel in  $ng/ml$  wurde an Tagen 3 und 4 postoperativ und am Tag der ED der ITAI erhoben. Bei der Analyse der Laborparameter stellte sich heraus, dass die Laborbestimmungen nicht standardisiert erhoben wurden. In der Tabelle 3.10 sind die erhobenen, patientenbezogenen Laborwerte nach den pop. Tagen aufgelistet. In der Tabelle 3.11 werden die postoperativen Laborwerte an den Tagen 1-4 im Mittel aufgezeigt und die prozentuale Häufigkeit der Untersuchungen aufgeführt.

Tabelle 3.10 Patientenbezogene Laborparameter (Leukozytenzahl, CRP und PCT) an den postoperativen Tagen 1, 2, 3, 4 sowie am Tag der Erstdiagnose der ITAI

Patient	Tag 1	Tag 2	Tag3	Tag 4	ED ITAI	Parameter
1	8690 10,34	14240 18,62	13150 23,48	16690 37,32 3,98	14240 18,62	Leukozyten/ $\mu$ l CRP mg/dl PCT ng/ml
2	7350 11	11300 18,34	9660 14,55	8450 15,32	3720 8,37 0,9	Leukozyten/ $\mu$ l CRP mg/dl PCT ng/ml
3	5010	8660	8160 33	6220	8980 0,47	Leukozyten/ $\mu$ l PCT ng/ml
4	9290	13150	14600 0,18	11990	17170 1	Leukozyten/ $\mu$ l PCT ng/ml
5	9080	10610	6320 0,64	3780	16170	Leukozyten/ $\mu$ l PCT ng/ml
6	12340	10540	7390 1,4	7530	6540 10,42 0,14	Leukozyten/ $\mu$ l CRP mg/dl PCT ng/ml
7	8670 13,13	8590	9720 24,82 5,92	7790	8690 12,20 5,47	Leukozyten/ $\mu$ l CRP mg/dl PCT ng/ml
8	9110 4,9	10470	8290 18,7 1,42	7980 18,74	11320 16,79	Leukozyten/ $\mu$ l CRP mg/dl PCT ng/ml
9	9250	5480		9970 37 1,82	9970 37 1,82	Leukozyten/ $\mu$ l CRP mg/dl PCT ng/ml
10	5960 12,34	5310	4150 15,24 0,29	4160 12,49 0,31	4160 12,9 0,31	Leukozyten/ $\mu$ l CRP mg/dl PCT ng/ml
11	10330	17340	12050	9990 15,9 3,74	27170 15,97 1,05	Leukozyten/ $\mu$ l CRP mg/dl PCT ng/ml
12	7350	7510	8680 28,31 0,26	8680 28,31 0,26	12280 22,23	Leukozyten/ $\mu$ l CRP mg/dl PCT ng/ml
13	8030		14030 23,4		9870 15,39	Leukozyten/ $\mu$ l CRP mg/dl
14	6970	9120 26,77	7650 18,19 0,57		16640 19,86 0,19	Leukozyten/ml CRP mg/dl PCT ng/ml
15	9880	5890	7590 6,8	7400 45,2	7400 45,2	Leukozyten/ml CRP mg/dl PCT ng/ml
16	17430	13150		15000 0,83	17590	Leukozyten/ml PCT ng/ml
17	10940	10300	10780	11940	10300 3,88	Leukozyten/ml PCT ng/ml
18	5490	1490	2450 29,36 9,2	1490 3,81	2450 29,26 9,2	Leukozyten/ml CRP mg/dl PCT ng/ml
19	9580	8000	7950	5710 0,6	11820 19,82	Leukozyten/ml CRP mg/dl PCT ng/ml
20	11700	14960	14430 1	8100	19610 31,14	Leukozyten/ml CRP mg/dl PCT ng/ml
21				6220 27,54	5760 24,2	Leukozyten/ml CRP mg/dl
22	10500			11880 22,03	15970 32,56	Leukozyten/ml CRP mg/dl
23	8480		8110 25,35	6810 20,79	6810 20,79	Leukozyten/ml CRP mg/dl
24					19740 12,67	Leukozyten/ml CRP mg/dl

Patienten mit Ösophagektomien (1-19) wurden in den meisten Fällen an den Tagen 1-4 postoperativ laborchemisch untersucht. Die Blutbild-Analyse mit Bestimmung der Leukozyten-Konzentration an allen 4 Tagen wurde bei 16/19 Patienten durchgeführt. Der Mittelwert an Tag 1 postoperativ betrug 9155/ $\mu$ l, an Tag 2 postoperativ 9305/ $\mu$ l und an Tag 3 9096/ $\mu$ l.

Der CRP-Spiegel wurde am ersten postoperativen Tag bei 4/24 Patienten erhoben, am zweiten postoperativen Tag bei 3/24 Patienten, am dritten postoperativen Tag bei 9/24 Patienten und am 4. postoperativen Tag bei 8/24 Patienten. Die entsprechenden Mittelwerte betragen am Tag 1 postoperativ 10,34mg/dl, am Tag 2 postoperativ 21,24mg/dl, am Tag 3 postoperativ 23,49mg/dl und am 4. postoperativen Tag 25,51mg/dl.

Bei den Patienten 20-24 handelt es sich um Patienten nach transhiatal erweiterter Gastrektomie mit ITAI. Bei diesen 5 Patienten wurde an den ersten 4 postoperativen Tagen insgesamt 10mal ein Labor entnommen. Bei dem Patienten Nr. 20 wurde während der ersten 4 postoperativen Tage kein Labor bestimmt.

PCT wurde bei den 5 Patienten mit ITAI nach transhiatal erweiterter Gastrektomie in keinem Fall bestimmt. Insgesamt wurde der PCT-Spiegel an Tag 3 postoperativ bei 15 Patienten (62,5%) erhoben und wurde mit einem Mittelwert von 4,52ng/ml gemessen. An Tag 4 wurde PCT bei 8 Patienten erhoben und hatte einen Mittelwert von 1,93 ng/ml. Am Tag der Diagnosestellung der ITAI wurde der PCT-Spiegel bei 11 Patienten (45,83%) erhoben und hatte einen Mittelwert von 1,03ng/ml.

Tabelle 3.11 postoperative Laborwerte Tag 1-4 (Mittelwerte, Maximum und Minimum in Klammern) mit der Anzahl der jeweils durchgeführten Untersuchungen n (Prozent in Klammern)

Tag	Leukozyten/ml	Anzahl n (%)	CRP mg/dl	Anzahl n (%)	PCT ng/ml	Anzahl n (%)
1	9156 (5010-17430)	22 (91,67)	10,34 (4,90-13,13)	5 (20,80)		
2	9795 (1490-17340)	19 (79,16)	16,80 (18,34-26,77)	3 (12,50)		
3	9508 (2450-15000)	19 (79,16)	22,14 (12,00-29,36)	10 (41,67)	6,42 (0,18-33,00)	11 (45,80)
4	8466 (1500-16690)	21 (87,50)	25,51 (12,49-45,29)	11 (45,83)	2,19 (0,26-3,81)	8 (33,33)

### 3.13 Apparative Diagnostik zum Nachweis einer Anastomosen-Insuffizienz

Der klinische V.a. das Vorliegen einer ITAI trat im Mittel nach 5,07 Tagen auf. Der Erstdnachweis der ITAI durch CT und/oder ÖGD gelang im Mittel nach 6,65 Tagen.

Im Jahr 2007 wurde der Patient Nr. 1 ohne weitere apparative Diagnostik reoperiert bei hochgradigem Verdacht auf eine ITAI am zweiten postoperativen Tag. Es erfolgten bei den verbliebenen 23 Patienten Darstellungen der Anastomosen mittels CT-Diagnostik und/oder Ösophagogastroskopie. Die Untersuchungen wurden zumeist zeitnah kombiniert. Bei insgesamt 4 Patienten wurde bei klinischem und laborchemischem V.a. eine Insuffizienz kein Korrelat primär gefunden. Die Sensitivität beider Untersuchungen in zeitnaher Kombination betrug 0,83.

Die CT-Diagnostik wurde bei 22/23 Patienten mit oraler Applikation von Kontrastmittel durchgeführt. Bei einem Patienten bestand zunächst der klinische, hochgradige V.a. eine Lungenarterienembolie (LAE), so dass nur eine i.v.-Kontrastierung durchgeführt wurde. Bei diesem Patienten ohne orale Kontrastierung ergab sich allerdings trotzdem der bildmorphologische V.a. eine ITAI. Es wurden bei 8 Patienten mit klinischem V.a. eine ITAI CT-morphologisch unauffällige Befunde erhoben. Die Diagnose einer ITAI wurde aufgrund der folgenden Befunde gestellt: 5x ausgedehnte Luftfiguren im Bereich der Anastomose, 4x para-anastomotischer Verlauf, 3x Paravasat von KM, 2x Fistelnachweis und 1x extraluminale Lage der Magensonde. Bis zur Erstdiagnose wurden im Mittel 1,35 CTs (0-3) bei Patienten mit dem

klinischen V.a. eine ITAI durchgeführt. Die CT-Untersuchung bei ITAI wies primär eine Sensitivität von 0,65 auf.

In den primären Endoskopien wurde bei 13/23 Patienten eine Insuffizienz diagnostiziert. Es erfolgten teilweise mehrere endoskopische Untersuchungen bis zum Erstdnachweis der ITAI. Es wurden in den endoskopischen Befunden die Anastomosen-Insuffizienzen wie folgt beschrieben: 11x minimale Insuffizienzen und umschriebene Leckagen, 10x breite Insuffizienzen, wobei mehr als 1/3 der Zirkumferenz betroffen war, 3x ausgedehnte Nekrosen im Bereich der Anastomose bzw. des Schlauchmagens und 4x bereits Ausbildung einer Insuffizienzhöhle zum Zeitpunkt der primären Endoskopie. Es wurden im Mittel 1,56 (0-4) Endoskopien bei Patienten mit dem klinischen V.a. eine ITAI durchgeführt bis zur Sicherung der Diagnose. Die primäre endoskopische Darstellung einer Anastomosen-Insuffizienz bei klinischem Verdacht gelang mit einer Sensitivität von 0,56.

### 3.14 Zeitpunkt der Erst-Diagnose der intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienz und der Therapieeinleitung

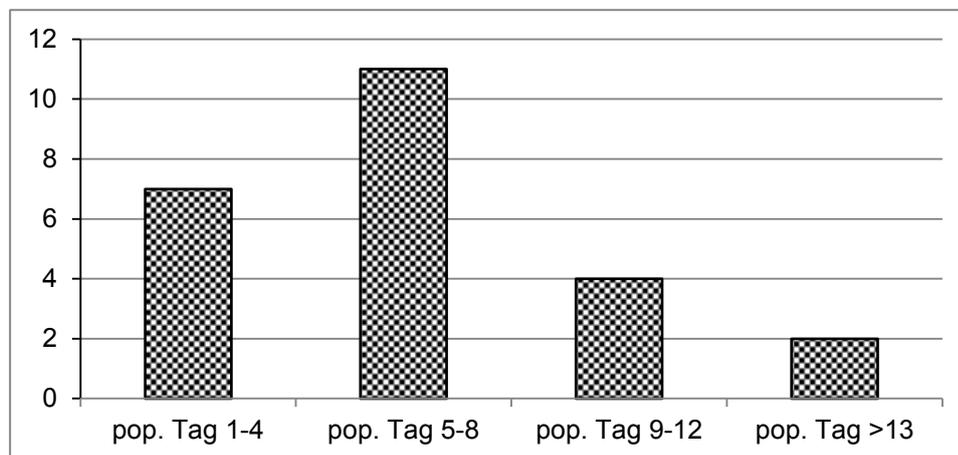
Bei den 24 Patienten mit nachgewiesener ITAI wurde im Mittel nach 6,75 Tagen postoperativ die Erstdiagnose gestellt. Die endoskopische, operative oder interventionelle Therapie der ITAI wurde im Mittel nach 0,92 Tagen eingeleitet. In der Abbildung 5a) sind Zeitpunkt der Erstdiagnose und in 5b) der Therapiebeginn aufgezeigt. Patienten, die ein konservatives Therapieverfahren erhalten haben, fallen hier heraus, bzw. wurden mit dem Zahlenwert 0 gerechnet. Die Patientin Nr. 19, welche zunächst konservativ therapiert wurde, dann bei klinischer Verschlechterung und endoskopischer Zunahme der Insuffizienz mittels EVT behandelt wurde, wurde in der VAC-Gruppe aufgenommen. Der Patient Nr. 1, wurde unmittelbar zum Zeitpunkt der ED der ITAI operativ therapiert und wurde ebenfalls mit dem Zahlenwert 0 gerechnet.

Es zeigt sich, dass die operative und endoskopische Therapie unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eingeleitet wurde.

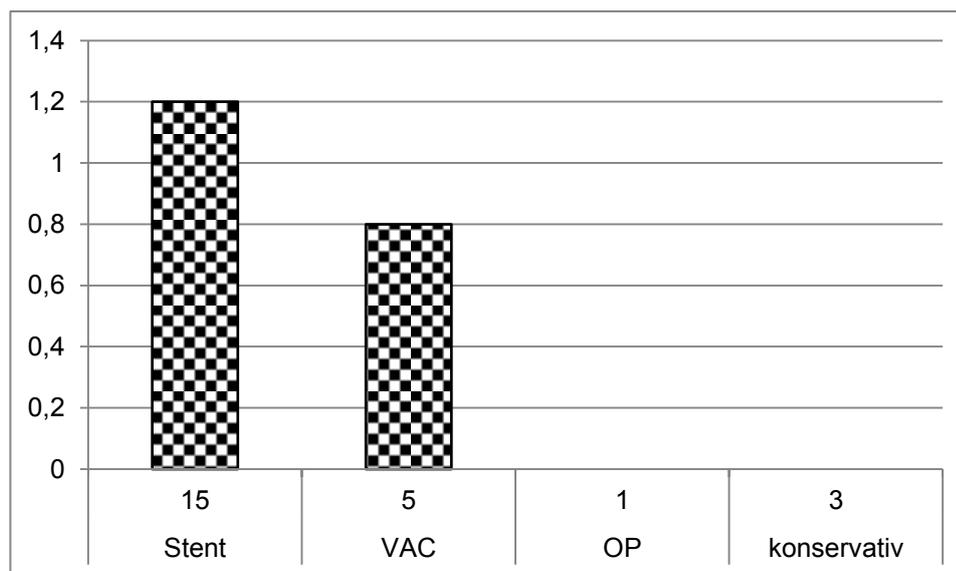
Abb. 5: a) Balkendiagramm Zeitpunkt der Erstdiagnose einer ITAI, x-Achse Anzahl n der Patienten

b) Balkendiagramm Zeitpunkt Beginn Therapie einer ITAI, x-Achse Tage bis Einleitung der Therapie

a)



b)



### 3.15 Stadieneinteilung der Anastomosen-Insuffizienzen

Entsprechend der vorbeschriebenen Klassifikation von Insuffizienzen nach Anastomosen am Ösophagus der CAES erfolgte die Einteilung der nachgewiesenen ITAI bei den 24 analysierten Patienten. Bei 4 Patienten, als CAES Typ I eingeteilt, wurde ein primär konservatives Therapiemanagement angewendet. Von diesen Patienten verstarb Patient Nr. 2 im Rahmen eines Multiorganversagens (MOV) 13 Tage nach Erstdiagnose der ITAI. Es wurden bei 16 Patienten CAES Typ IIa, eine primäre endoskopische Therapie der

ITAI mittels Stent oder VAC durchgeführt und im weiteren Verlauf erfolgte eine operative und/oder interventionelle Drainagen-Anlage. Aus dieser Gruppe verstarben die Patienten 3, 7, 18 und 20. Patienten mit primärer operativer Therapie und gleichzeitiger bzw. späterer endoskopischer Therapie wurden als CAES Typ IIb eingeteilt. Entsprechend wurden die Patienten 11 und 21 therapiert. Der Patient Nr. 1 wurde primär mittels Nachresektion des Magenschlauches und Anastomosen-Neuanlage operiert, dieser Patient wurde als CAES Typ IIIa eingeteilt. Der Patient Nr. 4 wurde nach primär endoskopischem Therapieversuch mittels Stent bei Nekrose des Magenschlauch-Interponates re-operiert. Eine Speichelfistel wurde angelegt und der Schlauchmagen blind verschlossen. Die Wiederherstellung der Passage erfolgte nicht an unserem Haus.

Tabelle 3.12 Patienteneinteilung anhand der CAES-Klassifikation für ITAI

CAES Typ I	CAES Typ II		CAES Typ III	
	A	B	a	b
2, 6, 16	3, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 19	11, 21	1	4

### 3.16 Endoskopisch therapeutisches Vorgehen bei Nachweis einer ITAI

Von den 24 Patienten mit Ausbildung einer ITAI nach Ösophagektomie / transhiatal erweiterter Gastrektomie wurde bei 20 Patienten eine endoskopische Therapie durchgeführt (83,33%). Insgesamt wurden 4 Patienten (CAES Typ I) primär konservativ versorgt, 5 Patienten wurden primär mittels Endo-Vac therapiert und bei 15 Patienten erfolgte eine primäre Stent-Platzierung zur Überbrückung der Insuffizienz. Es erfolgt anschließend die genauere Analyse dieser Patienten eingeteilt nach der primären endoskopischen Therapiewahl.

Ein Wechsel des primären Therapiekonzeptes wurde bei 5 Patienten notwendig. Eine Patientin, primär CAES Typ I mit konservativem Vorgehen, wurde 4 Tage nach Diagnosestellung der Insuffizienz mittels endoluminaler Vakuumtherapie weiterbehandelt. Bei insgesamt 4 Patienten mit primärer Stent-Therapie der Anastomosen-Insuffizienz erfolgte im Verlauf eine Änderung des Therapie-Konzeptes. Zwei Patienten wurden nach endoskopischer Stent-Entfernung durch eine endoluminale Vakuumtherapie behandelt (Patienten Nr. 14 und 15), und bei zwei Patienten wurde der eingelegte Stent entfernt und es erfolgte ein operativer Sanierungsversuch (Patienten 4 und 7).

#### 3.16.1 3-Lumen-Sonde / konservativ

Ein primär konservatives, endoskopisches Management wurde bei 4 Patienten angewendet (2x♂, 2x♀). Die Eingriffe erfolgten 2007, 2013, 2014 und 2016. Das Alter der Patienten betrug als Mittelwert 75,67 Jahre. Bei allen Patienten wurden partielle Ösophagektomien durchgeführt, in zwei Fällen thorakoskopisch assistiert. Die Anastomosen wurden zweimal mittels Handnaht und im Rahmen der thorakoskopischen Eingriffe mittel Zirkularstapler ausgeführt. Die zur Operation führende Grunderkrankung war in allen Fällen Malignome. Eine Neoadjuvanz wurde in 2 Fällen durchgeführt. Die Klinik, mit der die Patienten postoperativ auffielen, war in allen Fällen eine respiratorische Insuffizienz bzw. eine respiratorische Verschlechterung. Einen klinischen Verdacht auf eine vorliegende ITAI ergab sich im Mittel nach 7,75 Tagen postoperativ. Die Diagnose einer Anastomosen-Insuffizienz konnte im Mittel am 8. pop. Tag gestellt werden. Die ITAI wurde in einem Fall

mittels CT, zweimal mittels CT und Endoskopie und in einem Fall ausschließlich über die Endoskopie gesichert.

Der endoskopische Befund der Anastomosen-Insuffizienz war in den vier Fällen jeweils eine umschriebene Leckage im Bereich der Klammernaht mit einer Ausdehnung deutlich kleiner als  $\frac{1}{4}$  der Zirkumferenz. Die umgebende Schleimhaut im Anastomosen-Bereich wurde jeweils als rosig und gut durchblutet beschrieben.

In der Tabelle 3.13 sind die Patienten-Charakteristika der Patienten Nr. 2 und 6 mit Typ I ITAI nach CAES aufgeführt. Im nachfolgenden Text werden die einzelnen Patienten mit einer Kurzzusammenfassung ihrer Krankengeschichte vorgestellt.

Tabelle 3.13 Charakteristika der Patienten Nr. 2 und 6 mit primär konservativem Vorgehen bei Nachweis einer Anastomosen-Insuffizienz

	Pat.-Nr.2	Pat.-Nr.6
Alter Patient	81	74
Geschlecht Patient	M	M
ASA-Score	3	2
Art der Operation	Partielle Ösophagektomie	Partielle Ösophagektomie
Anastomosentechnik	Handnaht	Handnaht
Histologie	AEG I	PLECA
Anastomosenhöhe	28	25
pop. Tag der ED ITAI	7	13
Art und Anzahl der Interventionen	1x endosk. Sonde	1x endosk. Sonde, 1x sono. Pleuradianage
Verlauf	Verstorben pop. Tag 10	Entlassen pop. Tag 29

Der Patient Nr. 2 aus dem Jahr 2007 war zum Zeitpunkt der Operation 81 Jahre alt. Er wies am Tag 7 postoperativ eine Entzündungskonstellation mit 3870 Leukozyten/ $\mu$ l und einem CRP von 8,37mg/dl auf. Er war zu diesem Zeitpunkt spontan atmend auf der Intensivstation und entwickelte eine respiratorische Partialinsuffizienz. Eine Endoskopie am Vortag erbrachte keinen Nachweis einer ITAI. Im Rahmen der CT-Diagnostik mit Kontrastmittelgabe über die einliegende Magensonde fand sich eine Verhaltungsformation angrenzend an die Anastomose, so dass der V.a. eine gedeckte Insuffizienz der Anastomose gestellt wurde. In der anschließenden Endoskopie gelang der Nachweis einer Insuffizienz weiterhin nicht, so dass

sich für ein konservatives Vorgehen mit Einlegen der Ernährungssonde über die Anastomose entschieden wurde. Am Tag der Diagnosestellung entwickelte der Patient bereits Ventrikuläre Tachykardien und Extrasystolen mit geringer kardialer Auswurfleistung. Es kam im weiteren Verlauf zu einer Aspiration mit Ausbildung einer systemischen Inflammation. Hierunter entwickelte der betagte Patient ein akutes Nierenversagen und wurde kontinuierlich dialysiert. Es musste einmal mechanisch und dreimalig medikamentös reanimiert werden, so dass am 10. postoperativen Tag mit der Familie des Patienten eine Therapielimitierung besprochen wurde und der Patient wenige Stunden später verstarb.

Patient Nr. 6 wurde im Jahr 2013 als 74-Jähriger bei einem distalen Plattenepithelkarzinom nach neoadjuvanter RCTx mittels partieller Ösophagektomie therapiert. Nach erfolgreicher Extubation auf der Intensivstation im postoperativen Verlauf konnte der Patient bereits auf der normalchirurgischen Station betreut werden. Am 13. postoperativen Tag entwickelte dieser Patient eine plötzliche respiratorische Insuffizienz und thorakale Schmerzen. Es erfolgte eine CT-Bildgebung mit dem V.a. eine Lungenarterienembolie (LAE). Die CT-Diagnostik erfolgte aufgrund der Fragestellung ohne orale Kontrastierung, sondern nur mittels i.v.-Kontrastmittelgabe. Es fand sich eine apikale LAE und beidseitige Pleuraergüsse. Die Anastomose wurde nicht beurteilt. Anschließend erfolgte eine Endoskopie mit Nachweis einer kleinen, umschriebenen Insuffizienz. Es wurde eine Ernährungssonde platziert, anschließend wurde der Patient 4 Tage intensivstationär überwacht und erhielt eine Pleuraerguss-Drainage. Anschließend wurde er für weitere 8 Tage auf der normalchirurgischen Station betreut und konnte am 29. postoperativen Tag nach Hause entlassen werden. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient oral kostaufgebaut und klinisch stabil. Eine AHB wurde nach 3 Wochen im häuslichen Umfeld angetreten.

In der Tabelle 3.14 sind die Charakteristika der Patienten Nr. 16 und 19 aufgeführt und in dem nachfolgenden Text findet sich eine Kurzzusammenfassung des stationären Verlaufes.

Tabelle 3.14 Charakteristika der Patienten Nr. 16 und 19 mit primär konservativem Vorgehen bei Nachweis einer Anastomosen-Insuffizienz

	Pat.-Nr. 16	Pat.-Nr. 19
Alter Patient	72	69
Geschlecht Patient	W	w
ASA-Score	2	2
Art der Operation	Thorakoskopische, part. Ösophagektomie	Thorakoskopische, part. Ösophagektomie
Anastomosentechnik	Staplernaht	Staplernaht
Histologie	malignes Melanom	AEG I
Anastomosenhöhe	29	30
pop. Tag der ED ITAI	5	7
Art und Anzahl der Interventionen	1x endosk. Sonde, 1x CT Pleurapunktion	1x endosk. Sonde, 6x EVT, Schwamm-Wechsel
Verlauf	Entlassen pop. Tag 19	Entlassen pop. Tag 72

Die Patientin Nr. 16 wurde 2015 als 72-Jährige mit dem V.a. einer Metastase eines malignen Melanoms im Bereich des distalen Ösophagus operiert. Es erfolgte keine Neoadjuvanz. Histologisch wurde der Primärtumor des Malignen Melanoms in diesem Bereich gesichert. 4 Tage postoperativ fiel die Patientin mit einer erhöhten Laborkonstellation und beginnender respiratorischer Einschränkung auf. Die CT-Diagnostik erbrachte den Nachweis von ausgedehnten Pleuraergüssen, die in den Punktaten serös waren. Die Anastomose wurde CT-diagnostisch als unauffällig befundet. Am Folgetag wurde eine Endoskopie durchgeführt, wobei eine umschriebene, kleine Insuffizienz zur Darstellung kam. Bei nur geringer klinischer Beeinträchtigung und kleiner Insuffizienz wurde sich für ein konservatives Vorgehen mit Einlegen einer Ernährungssonde entschieden. Eine nochmalige Punktion der Ergüsse war im weiteren Verlauf nicht notwendig. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose der ITAI und in der stationären Dauer nach Diagnosestellung auf der normalchirurgischen Station versorgt und klinisch stabil. Die Entlassung in die häusliche Weiterbetreuung erfolgte 13 Tage nach Nachweis einer ITAI kostaufgebaut und in klinisch gutem Zustand.

Die Patientin Nr. 19 litt an einem AEG I-Tumor, endosonographisch uT3N+, so dass eine neoadjuvante RCTx erfolgte und sie im Anschluss mittels

thorakoskopisch assistierter partieller Ösophagektomie reseziert wurde. Am 7. pop. Tag entwickelte die Patientin eine ausgeprägte Oxygenierungsstörung. Es erfolgte eine CT mit dem Nachweis einer Lungenarterienembolie (LAE) und der V.a. eine intrathorakale Anastomosen-Insuffizienz bei freier Luft perianastomotisch und angrenzende Dystelektasen. Endoskopisch fand sich eine umschriebene Nekrose ohne Insuffizienzhöhle. Es erfolgten zunächst keine endoskopischen Interventionen. Die Patientin wurde auf der Intensivstation weiterbetreut und musste bei respiratorischer Insuffizienz re-intubiert werden. Im Verlauf kam es zu trüber Sekretion über die einliegenden Drainagen. In der endoskopischen Kontrolle am 11. pop. Tag fand sich eine große Insuffizienzhöhle mit schmierigen Belägen. Es wurde eine EVT mittels intrakavitärer Schwammtherapie etabliert. Die Klinik der Patientin besserte sich und eine Verlegung auf die chirurgische Normalstation war am 14. pop. Tag möglich. Es erfolgten 5 endoskopische Schwamm-Wechsel. Zwei Wochen nach definitiver Entfernung des Schwamms wurde eine endoskopische Kontrolle der Anastomose durchgeführt. Hier fand sich eine deutlich verkleinerte Wundhöhle. Die Patientin wurde nach insgesamt 72 Tagen akutstationären Krankenhausaufenthalt, davon 11 Tage intensivstationären Aufenthalt, in die ambulante Betreuung entlassen.

### 3.16.2 Stent-Applikation

Bei endoskopischem Nachweis einer ITAI wurde bei 15 Patienten primär eine Insuffizienz überbrückende Stenttherapie durchgeführt. 12 Patienten wurden zuvor mit einer partiellen Ösophagektomie operiert, 3 Patienten wurde mittels transhiatal erweiterte Gastrektomie reseziert. Insgesamt wurden bei dieser Patientengruppe die Anastomosen der Ösophago-Gastrostomien 7x durch Handnähte und 5x durch Klammernahtgeräte ausgeführt. Die 3 Anastomosen der Ösophago-Jejunostomie erfolgten durch Klammernahtgeräte. Eine Patientin hatte ein GIST im distalen Ösophagus, sonst erfolgten alle Resektionen aufgrund eines Malignoms. Eine Neoadjuvanz erhielten 11 Patienten.

Die Operationen bzw. die postoperativen Therapiestrategien erfolgten im Zeitraum 2009-2016. Es handelt sich um 13 männliche und 2 weibliche Patienten. Das mittlere Alter der Patienten liegt bei 61,33 Jahren (36-80).

Der erste V.a. eine ITAI ergab sich bei den Stent-versorgten Patienten im Mittel nach 12 Tage. Die Diagnose wurde im Mittel nach 16 Tagen endoskopisch und/oder durch die CT gestellt.

Die Höhe der Anastomose war im Mittel bei 29,33 cm ab ZR. Der endoskopische Befund bei vorliegender ITAI reicht von umschriebenen, minimalen Insuffizienzen bis zu Insuffizienzen über die Hälfte der Zirkumferenz mit sauberer Insuffizienzhöhle. In fast allen primären endoskopischen Befunden wird die gute Durchblutung im Anastomosennahen Bereich erwähnt.

In der Tabelle 3.15 sind die Patienten-Charakteristika der Patienten 3-5 aufgeführt. Im nachfolgenden Text werden die Krankengeschichten dieser Patienten vorgestellt.

Tabelle 3.15 Charakteristika der Patienten Nr. 3, 4 und 5 mit primärer Stentversorgung bei ITAI

	Pat.-Nr. 3	Pat.-Nr. 4	Pat.-Nr. 5
Alter Patient	73	53	62
Geschlecht Patient	M	m	m
ASA-Score	2	3	2
Art der Operation	Partielle Ösophagektomie	Partielle Ösophagektomie mit Splenektomie und Pankreaslinksresektion	Thorakoskopische, part. Ösophagektomie
Anastomosentechnik	Staplernaht	Staplernaht	Handnaht
Histologie	AEG I	PLECA	AEG I
Anastomosenhöhe	28	28	21
pop. Tag der ED ITAI	6	10	16
Art und Anzahl der Interventionen	4x CT Drainage 3x endosk. Intervention	2x endosk. Intervention 1x CT Drainage 1x OP	3x endosk. Intervention, 2x CT Dariange 1x OP
Verlauf	Verstorben pop. Tag 34	Diskontinuitätsresektion, Entlassen pop. Tag 41	Entlassen pop. Tag 114

Patient Nr. 3 wurde 2009 als 73-Jähriger bei einem AEG I uT2-Tumor nach neoadjuvanter Chemotherapie mittels abdomino-thorakaler partieller Ösophagektomie reseziert. Vorbekannt war eine ausgeprägte COPD. Nach dem Eingriff war die primäre Entwöhnung vom Respirator problemlos verlaufen, später entwickelte sich jedoch eine Pneumonie und der Patient

musste re-intubiert werden. Bei persistierenden Infektwerten und pulmonaler Global-Insuffizienz erfolgte am 6. pop Tag eine Endoskopie mit Nachweis einer minimalen Insuffizienz im Anastomosenbereich. Die Pleuraergüsse wurden mittels Pigtail-Drainagen entlastet. Am 9. pop Tag wurde re-endoskopierte und eine ausgedehnte Insuffizienzhöhle bei breiter Anastomoseninsuffizienz diagnostiziert. Es wurde ein vollgecoverter Stent über die Anastomose platziert. Der Patient erholte sich trotz maximaler intensivmedizinischer Maßnahmen nicht, er entwickelte eine eitrige Mediastinitis, ein ARDS, eine DIC bei Sepsis und ein Kreislaufversagen ohne Ansprechen auf Katecholamine. Es wurde bei fehlenden Therapieoptionen am 40. pop Tag mit den Angehörigen eine Limitierung der Therapie besprochen und der Patient verstarb am 41. pop Tag in einem septisch bedingten Multiorganversagen (MOV).

Patient Nr. 4 hatte 2010 ein histologisch gesichertes Doppel-Plattenepithel-Karzinom im Oropharynx und ösophageal im Bereich des ösophagoastralen Übergangs. Durch das interdisziplinäre Tumorbord der Klinik wurde eine Resektion des ösophagealen Tumors mit nachfolgender HNO-licher Sanierung und anschließender RCTx empfohlen. Präoperativ ergab sich das Bild eines uT3-Tumors im distalen Ösophagus. Der Patient litt an einem Alkohol- und Nikotinabusus und wurde mit dem ASA-Score 3 eingeteilt. Intraoperativ fanden sich ausgedehnte Lymphknotenmetastasen im Bereich des Truncus coeliacus, der A. lienalis und des Pankreas corpus. Die Resektion wurde erweitert und schließlich eine Pankreaslinksresektion und Splenektomie, eine Lymphadenektomie im Lig. Hepatoduodenale und des Truncus coeliacus und eine abdomino-thorakale Ösophagusresektion durchgeführt. Der primäre Verlauf war sehr erfreulich. Am 3 pop. Tag entwickelte der Patient ein Alkoholentzugsdelir, war aber medikamentös führbar. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient abdominelle Schmerzen, eine respiratorische Insuffizienz und Zeichen einer septischen Dekompensation. Die thorakalen Drainagen förderten trübes Sekret. Am 10. pop Tag erfolgte eine Endoskopie mit Nachweis einer zirkulären Anastomosen-Nekrose und einer Minderperfusion des proximalen Magens. Nach Befunddemonstration an den Operateur wurde ein vollgecoverter Stent

platziert und die anschließend eine CT-gesteuerte Verhalls-Drainage durchgeführt. Im Konsens erfolgte die Re-Endoskopie am Folgetag und Entfernung des Stents mit anschließender Diskontinuitätsresektion bei Nekrose des proximalen Interponates, zur Sicherung der enteralen Ernährung wurde ein Jejunocath eingebracht. Postoperativ erholte sich der Patient und konnte nach weiteren 4 Tagen intensivmedizinischer Betreuung auf der chirurgischen Normalstation versorgt werden. Nach insgesamt 41 Tagen Krankenhausaufenthalt wurde der Patient in die häusliche Umgebung entlassen. Das vorhandene Oropharynx-Karzinom wurde mittels definitiver RCTx behandelt.

Patient Nr. 5 litt an einem AEG I uT3-Tumor mit positiven Lymphknoten, so dass vor der geplanten Resektion eine neoadjuvante RCTx mit der Intention einer Tumoreduktion erfolgte. Unter der Chemotherapie entwickelte der Patient eine passagere Niereninsuffizienz. Die Resektion mit intrathorakaler Ösophago-Gastrostomie erfolgte 2010 ohne intraoperative Besonderheiten. Anschließend erholte sich der Patient zunächst rasch und wurde bereits am 3. postop Tag auf die chirurgische Normalstation verlegt. Am 12. postop Tag entwickelte der Patient bei steigenden Infektwerten eine respiratorische Insuffizienz. Endoskopisch wurde die Anastomose fibrinbelegt dargestellt, eine Insuffizienz wurde nicht gesehen. CT-morphologisch fanden sich ein Pneumothorax, Pleuraergüsse und eine Mediastinalshift. Der Patient wurde nach Thoraxdrainagen-Anlage auf der Intensivstation weiter betreut und am Folgetag operativ lavagiert und drainiert. Es erfolgten innerhalb von 4 Tagen drei Endoskopien durch erfahrene Endoskopiker, wobei eine Insuffizienz erst in der dritten Untersuchung detektiert wurde. Dann erfolgte eine Stent-Einlage und eine anschließende Einlage einer 3-Lumensonde in das Duodenum. Im Rahmen des septischen Geschehens entwickelte der Patient einen STEMI, supraventrikuläre Tachykardien und ein Delir. Aufgrund der prothahierten respiratorischen Insuffizienz war eine Tracheostoma-Anlage notwendig. Eine ösophago-pleurale Fistel bewirkte persistierende Infekte und respiratorische Einschränkungen. Der Patient wurde insgesamt im akutstationären Aufenthalt 98 Tage intensivstationär und weitere 17 Tage auf der Normalstation behandelt. Bei Entlassung in die rehabilitative Einrichtung litt

der Patient unter Schluckstörungen und wurde logopädisch betreut. Die letzte Vorstellung im Haus war 17 Monate nach der komplikativen Tumorresektion.

In der Tabelle 3.16 sind die Patienten-Charakteristika der Patienten 7-9 aufgeführt. Im nachfolgenden Text werden die Krankengeschichten dieser Patienten vorgestellt.

Tabelle 3.16 Charakteristika der Patienten Nr. 7-9 mit primärer Stent-Versorgung bei ITAI

	Pat.-Nr. 7	Pat.-Nr. 8	Pat.-Nr. 9
Alter Patient	59	57	64
Geschlecht Patient	m	m	m
ASA-Score	3	2	3
Art der Operation	Partielle Ösophagektomie, atypische Lungen- und Leberresektion	Partielle Ösophagektomie	Partielle Ösophagektomie
Anastomosentechnik	Staplnaht	Handnaht	Handnaht
Histologie	AEG I	AEG I	AEG I
Anastomosenhöhe	35	27	25
pop. Tag der ED ITAI	6	5	4
Art und Anzahl der Interventionen	1x CT Drainage 4x endosk. Intervention 4x OP	2x endosk. Intervention 1x CT Drainage 1x OP	3x endosk. Intervention, 2x CT Dariange 1x OP
Verlauf	Verstorben pop. Tag 42	Entlassen pop. Tag 36	Entlassen pop. Tag 30

Patient Nr. 7 wurde als 59-Jähriger bei einem AEGI-Tumor uT2 nach neoadjuvanter CTx partiell Ösophagus reseziert. Intraoperativ fanden sich als Zufallsbefunde ein Metastasen-verdächtiger hepatischer Knoten in Segment V und eine mutmaßliche Metastase im Bereich des rechten Unterlappens. Diese Befunde wurden ebenfalls reseziert. Bei dem Patienten war eine ausgeprägte COPD vorbestehend, er wurde mit einem ASA-Score 3 eingestuft. Der Patient entwickelte bereits am ersten pop. Tag eine schwere Sepsis mit Kreislauf- und Nierenversagen. Endoskopische Anastomosen-Kontrollen erfolgten am 2., 5. und 7. pop. Tag, inklusive Methylenblau-Applikationen im Anastomosen-Bereich, erbrachten jedoch einen unauffälligen Befund. Bei zwischenzeitlicher Extubation aspirierte der Patient mehrfach, so dass eine Re-Intubation und eine Tracheotomie im Verlauf

erfolgten. Am 4. pop. Tag wurde bei persistierend hohen Entzündungsparametern und Kreislauf-Depressivität eine CT gewonnen, in der eine perianastomotisches Serom diagnostiziert wurde und der V.a. Anastomosen-Insuffizienz bestand. Eine Thoraxdrainage wurde angelegt. Die endoskopische Erstdiagnose einer Anastomosen-Insuffizienz gelang am 14. pop. Tag, 8 Tage nach CT-morphologischer Erstbeschreibung. Bei einer umschriebenen Insuffizienz wurde ein vollgecoverter Stent über die Anastomose und eine tiefe Ernährungssonde in das Duodenum platziert. Der Patient entwickelte eine Candida-Sepsis und eine HSV-Pneumonie. Bei persistierender schwerer Sepsis wurde der Stent nach 7 Tagen entfernt, eine Schlüpf-Drainage konnte aber nicht wie geplant in die Insuffizienzhöhle appliziert werden, da die Insuffizienz zu klein war. Es erfolgte eine VATS. Der Patient erholte sich nicht von dem schweren Multiorgan-Versagen trotz Ausschöpfung aller therapeutischen Maßnahmen und verstarb am 42. pop. Tag.

Patient Nr.8 wurde 2014 als 57-Jähriger bei einem histologisch gesichertem AEG 1-Tumor uT3, N1 nach neoadjuvanter CTx durch eine abdomino-thorakale Ösophagektomie mit Mageninterponat reseziert. Der Patient erholte sich rasch von dem Eingriff und wurde am 3. pop. Tag von der anästhesiologischen Intensivstation auf die normal-chirurgische Station verlegt. Am 5. pop. Tag wies der Patient bei klinischer Stabilität auffällige Drainagen auf. CT-morphologisch und endoskopisch zeigte sich eine Anastomosen-Insuffizienz über ein Drittel der Zirkumferenz. Es erfolgte die Implantation eines teilgecoverten Stents und eine adäquate Drainage der Verhalte. Eine nochmalige intensivstationäre Aufnahme wurde nicht notwendig. Der Stent wurde nach 16 Tagen entfernt. Der Patient wurde nach 36 Tagen in die ambulante Weiterversorgung entlassen.

Patient Nr. 9 wurde als 64-Jähriger ebenfalls bei einem AEG 1-Tumor uT3, N+ nach neoadjuvanter CTx mittels abdomino-thorakaler Ösophagusresektion behandelt. Am 2. pop. Tag erfolgte die Verlegung auf die chirurgische Normalstation. Am 4. pop. Tag förderten die einliegenden Thorax-Drainagen Nahrungsbestandteile. Der Patient erhielt einen

teilgecoverten Metallstent über die Anastomose bei einer Insuffizienz über ein Viertel der Zirkumferenz und eine tiefe Ernährungssonde über den liegenden Stent. Unter antibiotischer Therapie bei guter Drainage durch die einliegenden Sonden erholte sich der Patient rasch und wurde nach 30 Tagen in die ambulante Weiterbehandlung entlassen. Die Stent-Extraktion erfolgte noch im stationären Aufenthalt nach 19 Tagen.

In der Tabelle 3.17 sind die Patienten-Charakteristika der Patienten 10, 11 und 13 aufgeführt. Im nachfolgenden Text werden die Krankengeschichten dieser Patienten vorgestellt.

Tabelle 3.17 Charakteristika der Patienten Nr. 10, 11 und 13 mit primärer Stentversorgung bei ITAI

	Pat.-Nr. 10	Pat.-Nr. 11	Pat.-Nr. 13
Alter Patient	36	53	62
Geschlecht Patient	m	m	M
ASA-Score	1	2	3
Art der Operation	Partielle Ösophagektomie	Partielle Ösophagektomie	Partielle Ösophagektomie
Anastomosentechnik	Handnaht	Handnaht	Handnaht
Histologie	AEG I	AEG II	AEG I
Anastomosenhöhe	32	27	28
pop. Tag der ED ITAI	4	7	9
Art und Anzahl der Interventionen	2x endosk. Intervention 1x OP	4x endosk. Intervention 2x OP	3x endosk. Intervention
Verlauf	Entlassen pop. Tag 15	Entlassen pop. Tag 51	Entlassen pop. Tag 31

Patient Nr. 10 hatte einen exophytisch wachsenden und deshalb früh-symptomatischen pT1 Tumor in einem Barrett-Ösophagus entwickelt. Eine endoskopische Mukosaresektion gelang nicht in sano. Der Patient wies keine relevanten Risikofaktoren auf und wurde mit dem ASA-Score 1 eingeteilt. Nach der Resektion erholte sich der Patient zunächst rasch, bot dann aber am 3. pop. Tag eine Verschlechterung der pulmonalen Situation. Eine Thoraxdrainage wurde angelegt. CT-morphologisch wurde ein KM-Austritt im Bereich der Anastomose diagnostiziert. Die Endoskopie am Folgetag erbrachte keinen sicheren Nachweis einer Leckage im Anastomosen-Bereich

oder im Bereich des Schlauchmagens. Es wurde jedoch aufgrund des CT-morphologischen Bildes ein Stent über die Anastomose und den proximalen Magen gelegt. Bereits 2 Tage später wurde der Stent aufgrund einer Dislokation entfernt, auch in dieser Untersuchung konnte keine Insuffizienz detektiert werden. Es erfolgten keine weiteren Maßnahmen. Der Patient wurde auf der chirurgischen Normalstation betreut und konnte 8 Tage nach der letzte Endoskopie bei gutem Allgemeinbefinden und komplett Kost-aufgebaut in die häusliche Weiterversorgung entlassen werden.

Patient Nr. 11 litt an einem fortgeschrittenen, stenosierenden AEG I Tumor. Nach neoadjuvanter CTx erfolgte die partielle Ösophagusresektion. Bereits am 2. pop. Tag entwickelte der Patient eine respiratorische Insuffizienz. Weder CT-morphologisch noch in der Endoskopie fanden sich zu diesem Zeitpunkt Auffälligkeiten. Am 7. pop. Tag wurden CT und Endoskopie wiederholt. Bei respiratorischer Insuffizienz fanden sich Pleuraergüsse beidseits und Zeichen einer Mediastinitis bei Anastomosen-Insuffizienz. Endoskopisch wurde eine umschriebene Insuffizienz im Bereich der Anastomose und eine Nekrose im Fundus-Abnäher des Magenschlauches diagnostiziert. Es wurde ein komplett gecoverter Stent implantiert. Anschließend erfolgte eine Re-Laparotomie zur adäquaten Lavage und Drainage. Der Stent wurde nach 14 Tage entfernt, hierbei ergab sich kein Hinweis für eine persistierende Insuffizienz. Noch während des akut-stationären Aufenthaltes entwickelte der Patient eine Anastomosen-Stenose, die endoskopisch dilatativ behandelt wurde. Der Patient Nr. 11 konnte am 51. pop. Tag in die ambulante Weiterversorgung entlassen werden. Weitere ambulante Ballon-Dilatationen bei rezidivierender Anastomosen-Stenose wurden notwendig.

Patient Nr. 13 litt als 54-Jähriger an einem fortgeschrittenen AEG II-Tumor. Bei Alkohol- und Nikotinabusus hatte der Patient einen ASA-Score von 3. Intraoperativ fand sich eine umschriebene Peritonealkarzinose im linken Oberbauch. Der Patient erholte sich gut von dem Eingriff. Lediglich eine persistierende CRP-Erhöhung veranlasste eine CT. Hier wurde der V.a. eine gedeckte Anastomosen-Insuffizienz gestellt. Endoskopisch korrelierte der

Befund mit einer partiellen Anastomosen-Nekrose. Es wurde ein vollgecoverter Stent eingebracht. Nach 5 Tagen erfolgte ein Stent-Wechsel auf einen partiell gecoverten Metallstent bei nicht komplettem Wandabschluss der zuvor einliegenden Prothetik. Der Patient wurde auf der chirurgischen Normalstation betreut. Nach weiteren 14 Tagen erfolgte eine endoskopische Befundkontrolle mit Nachweis einer Persistenz der Insuffizienz, so dass nochmals ein vollgecoverter Stent eingesetzt wurde. Der Patient wurde anschließend entlassen und der Stent wurde 2 Wochen später im ambulanten Setting entfernt. In dieser Untersuchung fand sich kein Hinweis für eine persistierende Leckage im Anastomosen-Bereich.

In der Tabelle 3.18 sind die Patienten-Charakteristika der Patienten 14, 15 und 17 aufgeführt. Im nachfolgenden Text werden die Krankengeschichten dieser Patienten vorgestellt

Tabelle 3.18 Charakteristika der Patienten Nr. 15-17 mit primärer Stentversorgung bei ITAI

	Pat.-Nr. 14	Pat.-Nr. 15	Pat.-Nr. 17
Alter Patient	68	77	59
Geschlecht Patient	w	m	M
ASA-Score	2	2	2
Art der Operation	Partielle Ösophagektomie	Thorakoskopische, part. Ösophagektomie	Thorakoskopische, part. Ösophagektomie
Anastomosentechnik	Handnaht	Staplernaht	Staplernaht
Histologie	GIST	AEG I	AEG I
Anastomosenhöhe	28	28	28
pop. Tag der ED ITAI	8	4	2
Art und Anzahl der Interventionen	3x endosk. Intervention 1x OP	4x endosk. Intervention 1x OP	4x endosk. Intervention, 2x OP 2X CT-Drainage
Verlauf	Entlassen pop. Tag 38	Entlassen pop. Tag 73	Entlassen pop. Tag 26

Die Patientin Nr. 14 litt an einem histologisch gesicherten GIST des distalen Ösophagus. Nach Vorbehandlung mit einem Proteinkinase-Inhibitor erfolgte die Resektion. Bereits am 3. pop. Tag entwickelte die Patientin septische Temperaturen und Dyspnoe. Ein zu diesem Zeitpunkt erfolgtes CT schloss eine Anastomosen-Insuffizienz aus und diagnostizierte ausgedehnte Pleuraergüsse. Am 8. pop. Tag wurde bei respiratorischer Insuffizienz und

weiterhin septischen klinischen und laborchemischen Parametern eine CT und eine Endoskopie durchgeführt, hier erfolgte der Nachweis einer Anastomosen-Insuffizienz über die Hälfte der Zirkumferenz mit einer umschriebenen, sauberen Insuffizienzhöhle. Es wurde ein partiell gecoverter Stent über die Insuffizienz platziert und eine Ernährungssonde duodenal eingebracht. Nach 3 Tagen wurde der Stent endoskopisch entfernt und eine intraluminale EVT durchgeführt. Der Schwamm wurde 4 Tage später entfernt und es waren keine weiteren endoskopischen Maßnahmen indiziert. Im weiteren Verlauf musste bei einem Harnleiterkonkrement eine Cystoskopie mit Schienung der Harnleiter erfolgen. Die Patientin konnte nach 38 Tagen in die rehabilitative Anschluss-Behandlung entlassen werden.

Patient Nr. 15 wurde als 77-Jähriger bei einem fortgeschrittenen AEG I-Tumor nach neoadjuvanter CTx thorakoskopisch reseziert. Zunächst erholte sich der betagte Patient gut von dem Eingriff. Am 4. pop. Tag entwickelte der Patient jedoch eine schwere Sepsis. In der CT-Bildgebung wurde der V.a. Anastomosen-Insuffizienz gestellt. Endoskopisch bestätigte sich der Verdacht bei Nachweis einer kleinen, umschriebenen Dehiszenz innerhalb einer gut durchbluteten Anastomose. Es wurde ein partiell gecoverter Stent über die Anastomose und eine tiefe Ernährungssonde in das Jejunum platziert. Am gleichen Tag wurde der Patient rethorakoskopiert, lavagiert und es wurde Anastomosen-nah eine großvolumige Drainage platziert. Endoskopische Lagekontrollen erfolgten wöchentlich. Am 30. pop. Tag wurde in eine persistierende Fistel mit Zugang in eine große Nekrosehöhle ein Spülkatheter endoskopisch eingebracht. Bei fehlender klinischer Besserung erfolgte am 32. pop. Tag ein Wechsel des Therapieregimes auf einen ösophageal platzierten Endo-VAC. Die Unterdrucktherapie erfolgte über 7 Tage. Bei rezidivierenden Pleuraergüssen waren mehrfache Drainagen-Anlagen operativ und CT-gesteuert notwendig. Der Patient Nr. 15 wurde 72 Tage nach der Tumorresektion stationär behandelt.

Patient Nr. 17 wurde im Alter von 57 Jahren bei einem weit fortgeschrittenem AEG-I Tumor thorakoskopisch reseziert. Bei Nikotinabusus, COPD und peripherer und coronarer arterieller Verschlusskrankheit wurde der Patient

Nr. 17 mit einem ASA-Score von 2 eingestuft. Eine neoadjuvante CTx erfolgte im Vorfeld. Bereits am 2. pop. Tag förderten die einliegenden Thoraxdrainagen auffällige Sekrete. Endoskopisch konnte eine Minileckage im Anastomosen-Bereich gesichert werden. Es wurde ein vollgecoverter Stent über die Anastomose platziert. Drei Tage später erfolgte bereits die Entfernung der einliegenden Prothetik, wobei die Leckage durch Fibrinbelag abgedichtet war. Der intensivstationäre Aufenthalt dauerte wegen akuter respiratorischer Insuffizienz und verzögertem Weaning 13 Tage. Im Weiteren erholte sich der Patient adäquat und konnte nach 26 Tagen akut-stationärer Gesamt-Liegedauer in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden.

In der Tabelle 3.19 sind die Patienten-Charakteristika der Patienten 20-22 aufgeführt. Im nachfolgenden Text werden die Krankengeschichten dieser Patienten vorgestellt

Tabelle 3.19 Charakteristika der Patienten Nr. 21-23 mit primärer Stentversorgung bei ITAI

	Pat.-Nr. 21	Pat.-Nr. 22	Pat.-Nr. 23
Alter Patient	65	60	80
Geschlecht Patient	m	M	w
ASA-Score	2	3	2
Art der Operation	Lsk. ass. transhiatal erweiterte Gastrektomie	Transhiatal erweiterte Gastrektomie	Lsk. ass. transhiatal erweiterte Gastrektomie
Anastomosentechnik	Staplernaht	Staplernaht	Staplernaht
Histologie	AEG II-III	AEG II-III	AEG II
Anastomosenhöhe	35	35	35
pop. Tag der ED ITAI	5	6	4
Art und Anzahl der Interventionen	2x endosk. Intervention 1x OP	2x endosk. Intervention 1x CT-Drainage	2x endosk. Intervention,
Verlauf	Entlassen pop. Tag 20	Entlassen pop. Tag 16	Entlassen pop. Tag 11

Patient Nr. 21 wurde im Alter von 65 Jahren bei einem AEG II/III –Tumor der endosonographisch bereits die Adventitia des Ösophagus infiltrierte, nach erfolgter neoadjuvanter CTx mittels laparoskopisch assistierter transhiatal erweiterter Gastrektomie reseziert. Nach anfänglich blandem, postoperativem Verlauf, entwickelte der Patient ab dem 5. pop. Tag Oberbauchschmerzen, Erbrechen und laborchemisch eine

Entzündungskonstellation. Im daraufhin veranlassten CT wurde der V.a. eine gedeckte Anastomosen-Insuffizienz gestellt. Endoskopisch wurde am 6. pop. Tag eine unauffällige Anastomose befundet. Der Patient entwickelte einen Verhalt im Oberbauch und hatte persistierend hohe Infektwerte, so dass die CT-Bildgebung am 12. pop. Tag wiederholt wurde. Anschließend wurde bei weiterhin gegebenen V.a. eine Anastomosen-Insuffizienz eine diagnostische Laparoskopie mit Lavage und Drainage und eine intraoperative Endoskopie mit Stent-Anlage über die Anastomose durchgeführt. Es fand sich endoskopisch weiterhin keine klaffende Insuffizienz, auch konnte kein Luftaustritt im Anastomosen-Bereich detektiert werden. Es wurde ein partiell gecoverter Stent platziert. Im weiteren Verlauf erholte sich der Patient und konnte eine Woche nach der Intervention entlassen werden. Drei Wochen später konnte der Stent im ambulanten Rahmen entfernt werden.

Patient Nr. 22 litt an einem Malignen Melanom am linken Oberschenkel mit ossären und hepatischen Metastasen und erhielt bereits eine kombinierte systemische Melanomtherapie mit Dabrafenib und Trametinib. Im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung wurde ein ausgedehnter AEG II/III-Tumor diagnostiziert. Aufgrund der zu erwartenden schweren Toxizität unter der laufenden Melanomtherapie wurde eine Chemotherapie nicht empfohlen. Der Eingriff erfolgte mittels Laparotomie. Der Patient wurde einen Tag postoperativ auf der Intensivstation überwacht und konnte anschließend auf die normalchirurgische Station übernommen werden. Ab dem 5. pop. Tag fielen rezidivierende Fieberschübe und eine steigende Entzündungskonstellation auf. Die endoskopische Kontrolle am 5. pop. Tag zeigte eine unauffällige Anastomosen-Region. Aufgrund der Beschwerdepersistenz wurde am Folgetag ein CT durchgeführt, wobei wenig Flüssigkeit im Anastomosen-Bereich detektiert wurde. Bei V.a. eine gedeckte Anastomosen-Insuffizienz erfolgte am 7. pop. Tag die Applikation eines partiell gecoverten Stents in diesem Bereich. Postinterventionell besserte sich der klinische Zustand des Patienten rasch. Die Entlassung in die häusliche Versorgung war am 16. pop. Tag. Der Stent wurde 2 Wochen nach der Implantation im ambulanten Rahmen entfernt.

Patientin Nr. 23 litt an einem symptomatischen, subtotal stenosierendem AEG II-Tumor. Aufgrund des fortgeschrittenen Alters wurde auf eine Neoadjuvanz verzichtet. Es wurde eine laparoskopisch assistierte transhiatal erweiterte Gastrektomie durchgeführt. Postoperativ erholte sich die Patientin zunächst rasch, entwickelte jedoch am 4. postop. Tag eine respiratorische Insuffizienz und deutliche klinische Verschlechterung. In der Endoskopie fand sich die Anastomose zwar intakt, aber es hatte sich ein Ulkus im Anastomosen-Bereich gebildet. Es wurde eine Stent-Platzierung indiziert und ein vollgecoverter Stent über die Anastomose gelegt. Im weiteren Verlauf erholte sich die Patientin regelrecht und wurde am 11. postop. Tag entlassen. Die Stent-Entfernung wurde 5 Wochen nach Einlage durchgeführt. Die Patientin entwickelte im weiteren Verlauf ein akutes Koronarsyndrom mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt bei koronarer 1-Gefäßerkrankung. Nach 3 Monaten wurde eine Wiederaufnahme bei Endokarditis mit septischen Streuherden in der Milz und ein subdiaphragmaler Abszess notwendig. Es wurde eine Splenektomie und Abszess-Ausräumung durchgeführt. Hierbei fand sich eine Kolonfistel in dem Abszess. Die Fistel wurde exzidiert und der Abszess lavagiert und drainiert. Der Anastomosen-Bereich wurde im Operationsbericht als unauffällig beschrieben.

### 3.16.3 Primäre Endoskopische Vakuumtherapie (EVT)

Bei endoskopischem Nachweis einer ITAI wurde bei 5 Patienten primär eine endoluminale Unterdrucktherapie mittels Eso-Sponge-Applikationen durchgeführt. Drei Patienten wurden zuvor mit einer partiellen Ösophagektomie operiert, hiervon wurden 2 Resektionen thorakoskopisch assistiert durchgeführt. Zwei Patienten wurde mittels Laparotomie transhiatal erweiterte Gastrektomie reseziert. Insgesamt wurden bei dieser Patientengruppe die Anastomosen der Ösophago-Gastrostomie 1x durch Handnaht und 2x durch Klammernahtgeräte ausgeführt. Die Anastomosen der Ösophago-Jejunostomien erfolgten durch Klammernahtgeräte. Alle Resektionen wurden aufgrund von Malignomen durchgeführt (4x AEG-Tumore, 1x neuroendokrines Karzinom). Eine Neoadjuvanz erhielten 4/5 Patienten. Alle Patienten mit einer primären Endo-Vac-Versorgung wurden perioperativ mit einem ASA-Score von 2 eingestuft.

Die Operationen bzw. die postoperativen Therapiestrategien erfolgten im Zeitraum 2015-2016. Es handelt sich um 4 männliche Patienten und eine weibliche Patientin. Das mittlere Alter der Patienten liegt bei 59,80 Jahren (45-69).

Der erste V.a. eine ITAI ergab sich bei den primär EVT-versorgten Patienten im Mittel nach 7,2 Tage. Die Diagnose wurde im Mittel nach 7,8 Tagen endoskopisch und/oder durch die CT gestellt.

Die Höhe der Anastomose war im Mittel bei 32,40cm ab ZR. Der endoskopische Befund beschrieb Insuffizienzen, die ein Drittel oder die Hälfte der Zirkumferenz betrafen und jeweils zu einer Insuffizienzhöhle mit oder ohne Beläge geführt hatte.

In der Tabelle 3.20 sind die Patienten-Charakteristika der Patienten 12 und 18 aufgeführt. Im nachfolgenden Text werden die Krankengeschichten dieser Patienten vorgestellt.

Tabelle 3.20 Charakteristika der Patienten Nr. 12 und 18 mit primärer EVT bei ITAI

	Pat.-Nr. 12	Pat.-Nr. 18
Alter Patient	55	68
Geschlecht Patient	m	m
ASA-Score	2	2
Art der Operation	Partielle Ösophagektomie	Thorakosk., part. Ösophagektomie
Anastomosentechnik	Handnaht	Staplernaht
Histologie	NECa	AEG I
Anastomosenhöhe	27	30
pop. Tag der ED ITAI	10	3
Art und Anzahl der Interventionen	4x endosk. Intervention	5x endosk. Intervention, 2x OP
Verlauf	Entlassen pop. Tag 34	Verstorben pop. Tag 86

Patient Nr. 12 wurde bei einem, unter primärer Radio-Chemotherapie persistierendem, kleinzelligem, neuroendokrinen Karzinom im distalen Ösophagus mit einer abdomino-thorakalen Ösophagusresektion therapiert. Am 10. pop. Tag fielen erhöhte Entzündungsparameter und eine pulmonale Partialinsuffizienz bei beidseitigen Pleuraergüssen auf. In der CT-Diagnostik wurde der V.a. eine ausgedehnte Anastomosen-Insuffizienz gestellt. Endoskopisch bestätigte sich der Verdacht, mit einer Insuffizienz über 1/3 der

Zirkumferenz mit schmutzigen Belägen. Eine intrakavitäre EVT wurde durchgeführt. Es erfolgten 3 Wechsel des Schwamm-Materials nach jeweils 72 Stunden. Eine endoskopische Kontrolle des Residualbefundes wurde 30 Tage nach Schwamm-Auslassversuch durchgeführt und zeigte einen entzündlichen Polypen im ehemaligen Insuffizienzbereich und eine minimale Höhle ohne Sekretverhalt. Der Patient wurde 34 Tage nach der Resektion in die ambulante Weiterbehandlung entlassen.

Patient Nr. 18 litt an einem AEG I-Tumor, endosonographisch uT2 eingestuft. Es wurde die primäre Resektion ohne Neoadjuvanz durch das interdisziplinäre Tumorbord empfohlen. Bereits am 2. pop. Tag entwickelte der Patient Pleuraergüsse und eine respiratorische Funktionseinschränkung. Am gleichen Tag erfolgte eine Endoskopie ohne Nachweis einer ITAI. Im daraufhin durchgeführten CT wurde ein perianastomotischer Verhalt mit Lufteinschlüssen detektiert, so dass am 3. pop. Tag eine Re-Endoskopie erfolgte. Hier fand sich eine AI mit konsekutiver Insuffizienzhöhle und Fibrinbelägen. Ein pleuraler Verhalt wurde mittels Thoraxdrainage entlastet. Es wurde eine intrakavitäre EVT angewendet. Nach 3 Wechseln des Schwamm-Materials nach jeweils 72 Stunden, wurde ein Auslassversuch durchgeführt. Die endoskopische Verlaufskontrolle 7 Tage nach dem Auslassversuch erbrachte den Nachweis einer langstreckigen Fistel. Die Verlaufskontrolle 14 Tage nach dem Auslassversuch zeigte eine komplett abgeheilte Insuffizienz ohne Residuen. Der weitere klinische Verlauf des Patienten war von der respiratorischen Insuffizienz geprägt. Bei Langzeit-Beatmungspflicht erfolgte eine Tracheotomie. Die Entwöhnung vom Respirator verlief mehrfach frustan. Der Patient entwickelte eine funktionelle Dysphagie mit Aspirationen und im Verlauf rezidivierende Pneumonien. Der primäre intensivmedizinische Aufenthalt nach der Tumorsektion dauerte 41 Tage. Der Verlauf auf der chirurgischen Normalstation war zunächst regelrecht. Am 51. pop. Tag erlitt der Patient eine Hypoxie und musste kardiopulmonal reanimiert werden. Er erlitt einen ausgedehnten hypoxischen Hirnschaden. Nach erneutem intensivstationärem Aufenthalt über 25 Tage wurde der Patient nicht kontaktfähig, kardiopulmonal stabil auf der chirurgischen Normalstation betreut. Am 83. pop. Tag verschlechterte sich

die pulmonale Situation erneut. Mit den Betreuern des Patienten wurde aufgrund des Gesamtverlaufes eine Terminierung der Therapie besprochen und der Patient verstarb am 86. pop. Tag.

In der Tabelle 3.21 sind die Charakteristika der Patienten Nr. 20 und 24 aufgeführt. Im nachfolgenden Text erfolgt eine Kurzzusammenfassung des klinischen Aufenthaltes.

Tabelle 3.21 Charakteristika der Patienten Nr. 20 und 24 mit primärer EVT bei ITAI

	Pat.-Nr. 20	Pat.-Nr. 24
Alter Patient	45	62
Geschlecht Patient	M	M
ASA-Score	2	2
Art der Operation	Transhiatal erweiterte Gastrektomie	Transhiatal erweiterte Gastrektomie
Anastomosentechnik	Staplernaht	Staplernaht
Histologie	AEG II	AEG II
Anastomosenhöhe	36	39
pop. Tag der ED ITAI	8	11
Art und Anzahl der Interventionen	2x endosk. Intervention	3x endosk. Intervention, 2x CT-Drainagen
Verlauf	Verstorben pop. Tag 9	Entlassen pop. Tag 24

Patient Nr. 20 litt bei langjährigem Reflux unter einem AEG II-Tumor im Barrett-Ösophagus und wurde nach auswärtiger Neoadjuvanz durch eine transhiatal erweiterte Gastrektomie reseziert. Der Patient hatte eine ausgeprägte Skoliose, die zu einer postoperativen respiratorischen Insuffizienz beitrug. Am 6. pop. Tag entwickelte der Patient eine schwere Sepsis. Im CT fand sich kein direkter Hinweis für eine Anastomosen-Insuffizienz. Endoskopisch wurde die Anastomose ebenfalls als unauffällig befundet. Am 8. pop. Tag erfolgte bei weiterer klinischer Verschlechterung eine Re-Endoskopie, hier fand sich eine umschriebene Leckage mit einer ausgedehnten, schmutzigen Insuffizienzhöhle. Es wurde eine endoluminale EVT begonnen. Zwei Tage später kam es bei dem zwischenzeitlich extubierten Patienten zu einer massiven Förderung von Blut über die einliegenden Thoraxdrainagen und Hämatemesis. Innerhalb von wenigen Minuten, trotz Ausschöpfung der intensivmedizinischen Therapie und

Massentransfusion, verstarb der Patient unter Kammerflimmern und pulsloser elektrischer Aktivität ohne Auswurfleistung.

Patient Nr. 24 wurde bei einem AEG II-Tumor nach Neoadjuvanz transhiatal erweitert gastrektomiert. Der primäre postoperative Verlauf war unauffällig. Der Patient wurde 10 Tage nach dem Eingriff bei gutem Allgemeinbefinden in die ambulante Weiterbehandlung entlassen. Er stellte sich allerdings am Entlassungstag notfallmäßig wieder vor, mit progredienten thorakalen Schmerzen. In der CT-Diagnostik wurde der V.a. eine ITAI erhoben, bei einer perianastomotischen Verhaltformation. Es erfolgte die CT-gesteuerte Entlastung des Verhaltes. In der nachfolgenden Endoskopie fand sich eine umschriebene Leckage. Eine intraluminale EVT wurde durchgeführt. Nach 48 Stunden erfolgte ein Wechsel des Schwamms. In der endoskopischen Kontrolle vom 15. pop. Tag war keine Insuffizienz mehr darstellbar und es wurde auf weitere endoskopische Interventionen verzichtet. Eine zweite CT-gesteuerte Drainage wurde im Verlauf bei persistierender respiratorischer Einschränkung notwendig. Der Patient Nr. 24 konnte am 22. pop. Tag in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden.

#### 3.16.4 Probleme der endoskopischen Therapie

Die endoskopische Therapie einer vorliegenden ITAI konnte bei 20 Patienten (83,33%) der Patienten frühzeitig begonnen werden. Wie in Abb. 5b dargestellt, erfolgte die Therapie-Einleitung im Regelfall im Rahmen der endoskopischen Erstdiagnose. Während der endoskopischen Befunderhebung und der Therapieeinleitung sind keine Komplikationen eingetreten.

Die Tabelle 3.22 zeigt die Häufigkeiten der aufgetretenen Komplikationen der endoskopischen Therapie einer ITAI auf. Hierbei handelte es sich in 5 Fällen um insuffiziente Therapieversuche, die im weiteren Verlauf gewechselt wurden, um Stent-Dislokationen bei 2 Patienten und um das Auftreten einer fulminanten Blutung.

Tab. 3.22: Häufigkeiten der aufgetretenen Komplikationen während der endoskopischen Therapie der ITAI

Endoskopische Therapie (n)	Insuffiziente Therapie	Dislokation	Blutung
Konservativ (4)	2	-	-
SEMS (15)	5	2	0
VAC (4)	0	0	1

### 3.17 Morbidität der Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen

Die Patienten mit nachgewiesener ITAI nach Ösophagektomien und Gastrektomien wurden anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt. Die Klassifikation bezieht sich auf die ersten 30 Tage nach dem chirurgischen Eingriff. Unkomplizierte Verläufe bzw. postoperative Verläufe, die nur medikamentöser Therapie oder Transfusionen bedurften, traten bei Patienten mit Entwicklung einer ITAI nicht auf.

Grad IIIa-Komplikationen, also Komplikationen, die chirurgische, endoskopische und oder radiologische Interventionen ohne Vollnarkose bedingen, traten bei 10 Patienten (41,67%) auf (Patienten-Nr. 6, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 22, 23, 24). Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Handlungsbedarf mit Vollnarkose, Grad IIIb-Komplikationen, traten bei 3 Patienten (12,5%, Patienten-Nr. 14, 17, 21) auf. Postoperativ wurden 2 Patienten mit ITAI mit einem Ein-Organ-Versagen (Grad IVa, 8,33%, Patienten-Nr. 1, 11) intensivstationär behandelt, und 7 Patienten mit einem Multi-Organ-Versagen (Grad IVb, 29,17%, Patienten-Nr. 3, 4, 5, 7, 15, 18, 19). 2 Patienten (8,33%) verstarben im postoperativen Verlauf innerhalb von 30 Tagen und werden in der Clavien-Dindo-Klassifikation mit Grad V geführt (Patienten-Nr. 2, 20).

### 3.18 Krankenhausmortalität der Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen

Die 5 Patienten mit ITAI, die im postoperativen Verlauf verstarben, waren männlich, im Mittel 65,2 Jahre alt, alle Patienten wurden wegen einer malignen Erkrankung reseziert. Eine neoadjuvante CTx erhielten 3/5 Patienten.

Die perioperative ASA-Klassifikation der 5 verstorbenen ITAI-Patienten war zweimal 3 und dreimal 2. Pulmonale Vorerkrankungen wurden bei 4/5 Patienten erhoben. Kardiale Vorerkrankungen bei 1/5 Patienten. Eine vorbeschriebene vaskuläre Erkrankung, hepatische oder renale Vorerkrankungen waren bei keinem Patienten bekannt.

Vier der verstorbenen Patienten wurden partiell ösophagektomiert, in einem Fall erfolgte die Operation thorakoskopisch assistiert. Ein Patient wurde transhiatal erweitert gastrektomiert. Die Eingriffe erfolgten in den Jahren 2007, 2009, 2014 und zweimal 2016. Bei allen Patienten wurde die Anastomose durch ein zirkuläres Klammernahtgerät ausgeführt. In den OP-Berichten finden sich keine beschriebenen Probleme mit dem Zirkularstapler. Eine auffällige Klinik und den entsprechenden primären Verdacht auf eine Anastomosen-Insuffizienz entwickelten die Patienten im Mittel nach 4,6 Tagen nach dem Eingriff. Die Diagnose der Anastomosen-Insuffizienz gelang im Mittel nach 6 Tagen. Bis zur sicheren Diagnose einer Anastomosen-Insuffizienz mussten im Mittel 1,4 CTs und 2,4 Endoskopien durchgeführt werden.

Eingeteilt nach den CAES-Kriterien für intrathorakale Anastomosen-Insuffizienzen im Primärbefund hatte ein Patient eine Typ I-Insuffizienz und vier Patienten eine IIa-Insuffizienz.

Der Todeszeitpunkt war im Mittel nach 33,7 Tagen (9-86). Ein Patient verstarb aufgrund einer Arrosion und nachfolgender Massenblutung der großen thorakalen Gefäße am 8. postoperativen Tag. Ein Patient verstarb an einer respiratorischen Insuffizienz bei Z.n. langwierigem, komplikativem Verlauf mit hypoxischen Hirnschaden. Drei Patienten verstarben aufgrund eines protrahierten Multi-Organ-Versagens trotz Ausschöpfung der intensivmedizinischen Maßnahmen am 10., 34. und 42. postop. Tag.

### 3.19 Vergleich der Patienten mit und ohne Anastomosen-Insuffizienzen

In der nachfolgenden Tabelle 3.22 werden die Patienten mit und ohne ITAI nach den analysierten Eingriffen bezüglich ausgewählter Charakteristika verglichen, das Signifikanzniveau ist angegeben.

Tabelle 3.23 Vergleich zwischen Patienten mit und ohne ITAI nach Ösophagusresektionen im Zeitraum 2005-2016 bezüglich demographischer, patientenbezogener und laborchemischer Parameter

MW = Mittelwert, ITS = Intensivstation, CRP = C-reaktives Protein, PCT = Procalcitonin, KH = Krankenhaus, Signifikanzniveau \* signifikant, \*\* hoch signifikant

Charakteristikum	Ohne ITAI n=152	Mit ITAI n=24	p-Wert
Geschlechtsverteilung m:w (n)	129:23	20:4	p=0,8965
Alter (Jahre, MW)	62,15	60,58	p=0,341
Malignom (n)	148	23	p=0,67 61
Neoadjuvanz bei Malignom (n)	129/148	17/23	p=0,2380
ASA-Score (n)			
I	3	1	p=0,5057
II	101	16	p=0,9832
III	48	7	p=0,8140
Art des Eingriffs			
Ösophagektomie (n)	125	19	p=0,.....
Thorakoskopisch/laparoskopisch (n)	22	5	
Gastrektomie (n)	22	5	
Laparoskopisch (n)	4	2	
Laborchemische Parameter (MW)			
Leukozyten/ $\mu$ l pop. Tag 1	9781	9156	p=0,7330
Leukozyten/ $\mu$ l pop. Tag 2	10437	9795	p= 0,7842
Leukozyten/ $\mu$ l pop. Tag 3	9182	9508	p= 0,5076
Leukozyten/ $\mu$ l pop. Tag 4	8212	8466	p= 0,4425
CRP mg/dl pop. Tag 1	9,75	10,34	p= 0,8574
CRP mg/dl pop. Tag 2	17,61	21,24	p=0,1908
CRP mg/dl pop. Tag 3	16,50	22,14	p=0,0141*
CRP mg/dl pop. Tag 4	14,69	25,51	p=0,0003*
PCT ng/dl pop. Tag 3	0,88	4,52	p=0,0814
PCT ng/dl pop. Tag 4	0,97	1,93	p= 0,9629
Dauer des KH-Aufenthaltes (MW, d)	18,59	39,25	p<0,0001**
Dauer des ITS-Aufenthaltes (MW, d)	5,94	16,46	p<0,0001**
Postoperative KH-Mortalität (n)	3:152	5:24	p<0,0001**
Postoperative 30d-Mortalität (n)	2:152	2:24	p<0,0001**
Morbidität nach Clavien-Dindo <sup>52</sup>			
I	45:152	0:24	
II	37:152	0:24	
IIIa	30:152	10:24	p= 0,0454*
IIIb	12:152	2:24	p= 0,9930
IVa	21:152	2:24	p= 0,4802
IVb	5:152	8:24	p= <0,0001**
V	2:152	2:24	p= 0,0299*

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Entwicklung einer ITAI bezüglich Geschlechterverteilung, Alter, Malignomrate, Eingriffsarten, Verteilung des ASA-Scores 1-3 und erfolgter Neoadjuvanz. Die laborchemischen Kontrollen erbrachten für die Leukozytenkonzentration und das PCT ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Patientengruppen. Das CRP wies hingegen einen signifikanten Unterschied am 3. und 4. postop. Tag auf. Hochsignifikant verlängert waren der intensivstationäre und der gesamte Krankenhaus-Aufenthalt bei Patienten mit ITAI. Die postoperative Krankenhausmortalität war bei Patienten mit einer ITAI statistisch hochsignifikant erhöht und ebenso die 30-Tage-Mortalität. Die Krankenhausmorbidity war bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen nach intrathorakalen Resektionen insbesondere für das Auftreten von multiplen Organversagen und Tod innerhalb von 30 Tagen signifikant erhöht.

## IV. Diskussion

### 4.1 Zusammensetzung des betrachteten Patientenkollektivs

In der vorliegenden Arbeit wurden die Häufigkeit und das Vorgehen bei intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen nach partiellen Ösophagektomien im Zeitraum 01/2005 bis 12/2016 untersucht. Patienten mit kompletter Ösophagektomie und zervikalen Anastomosen sind explizit nicht betrachtet worden.

Die hohe zervikale Anastomose bietet ein differentes Risikoprofil im Vergleich zu dem untersuchten Patientenkollektiv. Die Insuffizienzrate ist bei diesem Patientenkollektiv im Vergleich zu den intrathorakalen Anastomosen um den Faktor 2 erhöht<sup>47, 55</sup>. Das Komplikationsmanagement bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen cervical besteht zumeist in der Anlage einer zervikalen Ableitung<sup>23</sup>. Eine Vakuumtherapie als äußere Wunddrainage kann die Ableitung optimieren. Ein sehr hoher Sitz der Anastomose verbietet hingegen eine Stent-Anlage, da der Patient aufgrund von Dysphagie den Stent nicht tolerieren würde.

Nach der Jahrtausendwende wurden zunehmend Studien publiziert, die zeigen konnten, dass die primäre Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen gute Ergebnisse hat und Komplikationen im Vergleich zur Chemotherapie erniedrigt waren<sup>56-57</sup>. Gerade Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus haben häufig begleitende Komorbiditäten wie Alkohol- und Nikotinabusus und einen reduzierten Ernährungszustand. Dies führte zu einem Wandel in der Therapie der Plattenepithel-Karzinome des Ösophagus. In der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus“ wird empfohlen, bei Patienten mit zervikalen PLECA bevorzugt eine definitive Radiochemotherapie durchzuführen<sup>6</sup>. Ferner können Patienten mit resektablen cT3 oder cT4 PLECA-Tumoren des thorakalen Ösophagus ebenfalls mittels definitiver RCTx behandelt werden.

Von den resezierten 176 Patienten, wiesen 35 Patienten (19,86%) ein PLECA auf und 130 Patienten ein Adenokarzinomen (73,86%) des distalen

Ösophagus bzw. des ösophago-gastralen Übergangs. Diese Zahlen decken sich mit den Zahlen aktueller Arbeiten zum Thema intrathorakale Ösophagus-Resektionen<sup>24, 58</sup>.

#### 4.2 Wandel im Therapiemanagement

Innerhalb des langen Beobachtungszeitraumes von 01/2005-12/2016 haben sich Diagnostik, Patientenmanagement, operatives Vorgehen und auch das Komplikationsmanagements verändert.

Interdisziplinäre Konferenzen zur Konsensfindung und Therapiefestlegung für Patienten mit gastrointestinalen Tumoren finden seit dem Jahr 2001 mehrmals wöchentlich statt. Die Patienten mit Plattenepithel-Karzinomen oder Adenokarzinome des Ösophagus werden im Rahmen dieser Konferenzen von Vertretern der Kliniken für Viszeralchirurgie, Onkologie, Strahlentherapie, Radiologie und Pathologie gemeinsam besprochen. Als Universitätsklinik können Patienten im Rahmen von Studien in Konzepte eingebunden werden, die ggf. nicht den aktuellen Leitlinien entsprechen. Wurden im Jahr 2005 81 Patienten mit Ösophagustumoren im ZGO vorgestellt, so waren es 2016 130 Patienten. Das ZGO stößt neue Studien an und führt zu einer engen Vernetzung der teilnehmenden Fachdisziplinen<sup>59</sup>.

Mit besserem Verständnis für Risikofaktoren entsprechender Tumorentitäten und möglicher postoperativer Komplikationen, wurden die Patienten im Beobachtungszeitraum intensiver über eine Nikotinkarenz und forciertes Atemtraining zur Vermeidung einer postoperativen Pneumonie informiert. Ab 2011 wurden präoperative Körperfett-Analysen im Rahmen der chirurgischen Vorstellung eingeführt. In vereinzelt Fällen wurden die Patienten präoperativ zur parenteralen Ernährung oder zur sondenbasierten Ernährung stationär aufgenommen. Einen positiven Trend dieser Maßnahmen kann man in den verringerten stationären Behandlungszeiten der Patienten nach Ösophagektomien interpretieren, wobei hierfür multiple Faktoren verantwortlich zu sehen sind.

##### 4.2.1 Wandel der chirurgischen Techniken

Die partielle Ösophagektomie mit orthotopen-mediastinalem Magenhochzug wird seit 2014 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und

Transplantationschirurgie thorakoskopisch assistiert durchgeführt. Seit 2015 wird dieser Eingriff mit einer laparoskopisch assistierten Phase kombiniert. Dieses Verfahren bietet im Vergleich zum offenen Vorgehen ein reduziertes Zugangstrauma und eine schnellere Rekonvaleszenz<sup>60-62</sup>. Die intrathorakale Anastomose wird bei dem thorakoskopischen Vorgehen immer mittels Klammernahtgerät ausgeführt.

Nach Einführung der thorakoskopischen Technik kam es zu einem Anstieg der Insuffizienzrate von 5,26% in den Jahren 2010-2013 auf 23,37% in den Jahren 2014 bis 2016. Für die transhiatal erweiterte Gastrektomie gilt hier das Gleiche. Die Anastomose bei dem thorakoskopischen/laparoskopischen Vorgehen ist technisch komplex und zum Teil sind die vorliegenden Instrumente nicht ideal. In der Publikation von Ramage wurden 2013 Insuffizienzraten ähnlich unseren gezeigt, die im weiteren Verlauf halbiert werden konnten<sup>63</sup>. Die Konsequenz aus der erhöhten Insuffizienzrate durch die thorakoskopische Resektion in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie für diesen Eingriff ist, dass die Ösophagektomie nur von einem speziell geschulten Team, bestehend aus 2 Operateuren und einer Operationsschwester durchgeführt werden. Sollte das entsprechende Personal verhindert sein, wird der Eingriff im offenen Verfahren durchgeführt.

#### 4.2.2 Wandel der endoskopischen Techniken

Die endoskopische Stent-Platzierung mit Überbrückung und Abdichtung der Insuffizienz bei ITAI wird erfolgreich seit 1998 durchgeführt und ist ein sicheres endoskopisches Verfahren mit guten klinischen Ergebnissen und dokumentierten Abheilungsraten der Insuffizienzen in bis zu 91%<sup>64-65</sup>. Ein oraler Kostaufbau war bei 82% der Stent-versorgten Patienten im Mittel nach 72h postinterventionell erfolgreich möglich<sup>66</sup>.

Die Überbrückung der Leckage durch einen Stent führt zu einer verminderten Kontamination des Mediastinums. Relevant für den Erfolg der Stent-Therapie bei Patienten mit ITAI ist die sichere Drainage von Insuffizienz-bedingten Verhalte durch operativ oder interventionell platzierte Zieldrainagen<sup>1, 17</sup>. Die alleinige Stent-Platzierung ohne Drainage vorhandener Abszesse oder Verhalte und begleitender systemischer Antibiotikatherapie kann eine ITAI nicht therapieren<sup>37</sup>.

Die Stent-Therapie kann mit relevanten Komplikationen assoziiert sein, so ist in dem Review von Schaheen 2014 mit Auswertung des endoskopischen Managements bei Patienten mit ITAI mit aggregierten Daten von 414 Patienten eine Stent-assoziierte Arrossion großer Gefäße bei 11 Patienten und eine Stent-bedingte Vergrößerung der Leckagen bei 6 Patienten beschrieben<sup>67</sup>. Ferner wurden Stent-bedingte Kompressionen der Atemwege und Entwicklungen von ösophago-trachealen Fisteln beschrieben. Eine vergleichsweise häufige Komplikation der endoskopischen Stent-Therapie mit 20% ist die Stent-Migration mit notwendiger Replatzierung bzw. Stent-Neuanlage<sup>65</sup>.

In der vorliegenden Analyse wurden im Beobachtungszeitraum 2005-2016 15 Patienten primär mittels Stent-Applikation bei vorliegender ITAI versorgt. Ein Wechsel von vorangegangener Unterdrucktherapie zu einer Stentversorgung wurde nicht durchgeführt. Ein Wechsel der Therapie nach initialer Stent-Versorgung erfolgte bei 4 Patienten mit primärer Stent-Therapie der Anastomosen-Insuffizienz, zweimal wurde eine operative Therapie eingeleitet und zweimal erfolgte der Wechsel auf eine endoskopische Vakuumtherapie. Es verstarben 2 Patienten bei denen eine initiale Stent-Applikation bei Nachweis einer ITAI durchgeführt wurde. Die verbleibenden 13 Patienten wurden im Mittel nach 38,6 Tagen (11-114d) entlassen.

In dem analysierten Patientengut 2005-2016 lässt sich ein Wandel der Indikationsstellung der Stentversorgung erkennen. War man in der Anfangszeit zurückhaltend und legte erst bei endoskopisch gesichertem Insuffizienznachweis einen Stent über die Anastomose, wurden einmalig 2014 und dreimalig 2016 bei klinischem und radiologischem Verdacht auf eine ITAI, trotz fehlendem endoskopischem Befund Stent-Applikationen bei den Patienten Nr. 10, 21, 22 und 23 vorgenommen. Diese Patienten hatten einen erfreulichen weiteren Verlauf und konnten im Mittel nach 15,5 Tagen (11-20d) entlassen werden.

In der vorliegenden Analyse stellt sich die Stent-Versorgung bei Patienten mit ITAI als sicheres Verfahren dar. Eine kritische Überprüfung des Therapieerfolges sollte endoskopisch erfolgen, um eine mögliche Änderung des Therapiekonzeptes vorzunehmen.

Aus endoskopischer Sicht ist ein Wechsel des Therapieregimes bei Größenpersistenz oder lokaler Befundverschlechterung mit Größenzunahme und schmutzigen Belägen der Insuffizienzhöhle durchzuführen. In der vorliegenden Arbeit sind solche Befundverschlechterungen unter Stent-Therapie bei 3 Patienten (Pat. Nr. 5, 14, 15) aufgetreten. Die Patienten Nr. 14 und 15 erhielten daraufhin eine kurzzeitige endoskopische Unterdrucktherapie. Aus aktueller Sicht, hätte man bei Patient Nr. 5 bei Nachweis von schmierigen Belägen in der Wundhöhle ebenfalls eine endoskopische Unterdrucktherapie durchgeführt, die allerdings 2010 in unserem Haus noch nicht zur Verfügung stand.

Das in dieser Arbeit analysierte endoskopische Verfahren der ösophagealen, endoluminalen oder intrakavitären, mediastinalen Unterdrucktherapie wurde 2008<sup>52, 68</sup> erstmals beschrieben. Zunächst als Therapieoption bei rektalen Anastomoseninsuffizienzen wurde diese Technik bereits 2008 auch in der ösophagealen Anwendung beschrieben<sup>52</sup>. In den Arbeiten zur endoluminalen Vakuum-Therapie wird häufig von einem Paradigmen-Wechsel in der Therapie der ösophagealen Leckagen gesprochen<sup>68-69</sup>. Tatsächlich konnten Schniewind et al.<sup>70</sup> und Brangewitz<sup>71</sup> in retrospektiven Datenanalysen eine Überlegenheit der Unterdrucktherapie aufzeigen. Schorch et al.<sup>69</sup> demonstrieren in ihrer retrospektiven Datenanalyse, die Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen bereits ab 2006 mittels EVT therapiert und eingeschlossen hatte, eine Heilungsrate von 91,4% bei einer Letalität von 5,1%.

Die luminale und/oder intrakavitäre Vakuumtherapie ist ein neues, endoskopisches Verfahren mit, in Fallberichten dargestellt, sehr guten Ergebnissen bei geringer Komplikationsrate<sup>68</sup>. Für den erfahrenen Endoskopiker ist das Verfahren leicht zu erlernen und anzuwenden. Das Verfahren erfordert keine Durchleuchtungskontrollen. Durch engmaschige Schwammwechsel erfolgt eine regelmäßige endoskopische Wundkontrolle und Therapieüberwachung. Die transnasale Ausleitung des Drainageschlauches ist für den wachen Patienten tolerabel und entspricht der Belastung durch eine normale transnasale Magensonde.

Ein Vorteil der endoskopischen Unterdrucktherapie gegenüber der Stent-Therapie beruht in der aktiven Drainage des Verhaltes bei gleichzeitiger Wundverkleinerung. Eine zusätzliche Drainage ist bei der endoskopischen Unterdrucktherapie nicht erforderlich<sup>68</sup>.

Die erste EVT als primäre therapeutische Maßnahmen bei ITAI wurde 2015 bei einem Patienten nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Vier Patienten mit ITAI wurden primär mittels EVT behandelt, bei drei Patienten wurde die EVT sekundär angewendet. 2015 wurden 3 Patienten mit ITAI und 2016 4 Patienten mit ITAI mit EVT therapiert. Von den insgesamt 4 Patienten mit ITAI, die primär mittels EVT behandelt worden sind, verstarben 2 Patienten (Pat. Nr 20 und 18) im akut stationären Aufenthalt. Bei dem Patienten Nr. 18 war die EVT zum Zeitpunkt des Todes bereits über 50 Tage beendet, allerdings wurde in der endoskopischen Kontrolle eine persistierende Fistel diagnostiziert. Die endoskopische Unterdrucktherapie hatte in diesem Fall nicht zu einer erfolgreichen Insuffizienzabheilung geführt hatte.

Komplikationen bei der Unterdrucktherapie sind vornehmlich die Induktion von Blutungen. Anastomosen-Insuffizienzen nach großen resezierenden Eingriffen thorako-abdominell können zu ausgedehnten mediastinalen Wundflächen führen. Manipulationen in diesen Räumen können Blutungen aus den zentralen, großen Gefäßen induzieren. Bei dem Patienten Nr. 20 kam es tragischerweise zu einer nicht stillbaren Blutung aus einem zentralen thorakalen Gefäß nach einmaliger intrakavitärer EVT. Die Angehörigen lehnten eine Obduktion ab, so dass eine Aufarbeitung dieses Falls limitiert ist. Die Arrosion kann Folge der Operation, der Anastomosen-Insuffizienz und auch der angewendeten mediastinalen Vakuumtherapie gewesen sein, möglicherweise die Summe aus allen genannten Maßnahmen. Der Patient wies erschwerend eine erhebliche Skoliose auf, die eine veränderte Anatomie der thorakalen Gefäße bedingte. Kuehn und Loske et al. empfehlen vor erstmaliger intrakavitärer, mediastinaler EVT-Anlage eine Schnittbildgebung zur Darstellung der anatomischen Verhältnisse<sup>68</sup>.

Dieser Fall wurde bereits im Rahmen hausinterner Morbiditäts- und Mortalitätskonferenzen und nationaler, interdisziplinärer Kongresse als Kasuistik vorgestellt und offen besprochen. Gerade als neues, leicht zu

handhabendes endoskopisches Verfahren ist eine Sammlung von Komplikationen und Schwierigkeiten der Unterdrucktherapie dringend erforderlich.

Ein Eso-Sponge-Register als offene, prospektive Datenbank zur standardisierten Erfassung von Details des Therapieverfahrens wie Häufigkeit der Schwammwechsel und Dauer der Therapie, des lokalen und funktionelle Therapie-Ergebnisses und auftretenden Komplikationen wird durch die Firma BBraun Sharing Expertise (Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) angeboten. Das Votum der Ethikkommission zur Teilnahme der Interdisziplinären Endoskopie der Universitätsklinik Tübingen an diesem Register steht aktuell noch aus.

Als ganz aktuelle Entwicklung in der endoskopischen Unterdrucktherapie zur Behandlung und Prävention von intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen wurde 12/2017 von Herrn Dr. Loske die Foliendrainage<sup>72</sup> etabliert. Hierbei handelt es sich um eine Schwammfolie (CNP Suprasorb, Lohmann + Rauscher, Deutschland), die um eine Sonde im Bereich der Drainageporen gewickelt wird. Über die Sonde kann mittels elektrischer Pumpe der Unterdruck appliziert werden. Der Vorteil der Foliendrainage ist das deutlich kleinere Volumen der Drainage. Die Foliendrainage kann sowohl endoluminal, als auch intrakavitär angewendet werden. Ein weiterer Vorteil der Foliendrainage ist längere Verweildauer, so kann die Drainage bis zu 10 Tagen in situ belassen werden, da die Schwammschicht ummantelt ist und die Poren nicht so schnell durch die drainierten Sekrete verstopfen.

#### 4.3 Veränderungen im Patientenaufkommen im Beobachtungszeitraum

In dem Beobachtungszeitraum über 12 Jahre gab es erhebliche Schwankungen im Patientenaufkommen. So wurden 2005 und 2006 jeweils nur drei Patienten mittels Ösophagusresektionen operiert. 2007 wurden 14 Patienten operiert. 2008 wiederum nur 6 Patienten. Ein Operationsvolumen von mehr als 20 Operationen wird konstant ab dem Jahr 2014 erreicht (2014:n=27, 2015:n=25, 2016:n=25).

#### 4.4 Veränderungen der stationären Liegezeiten im Beobachtungszeitraum

Die Auswertung der stationären Liegezeiten für Patienten nach Ösophagektomien ergibt innerhalb des Beobachtungszeitraumes 2005-2016 erhebliche Veränderungen.

Die mittlere stationäre Verweildauer für Patienten ohne ITAI im Jahr 2005 betrug 25 Tage, sie reduzierte sich bis 2016 bis auf 14,76 Tage. Die intensivstationäre Behandlungsdauer für Patienten ohne ITAI betrug 2005 5,33 Tage und reduzierte sich bis 2016 auf 4,00 Tage (siehe auch Tabelle 3.2).

Durch Einführung der DRGs im Jahr 2000 kam und kommt es zu einer kontinuierlichen Verringerung der stationären Therapieleistungen mit dem Ziel der Kosteneinsparungen. Eine entsprechende Reduktion von stationären Verweildauern ist in allen Fachdisziplinen und bezüglich aller Krankheitsbilder darstellbar. In den Fallpauschalen-Katalogen 2006-2016 ist eine Verringerung der mittleren Grenzverweildauer für Patienten mit großen Eingriffen an Magen, Ösophagus und Duodenum mit oder ohne hochkomplexe Eingriffe oder komplizierenden Prozeduren oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung bei bestimmten bösartigen Neubildungen (G03A/B/C) von 2006 21,7 Tagen auf 2016 19,1 (Mittelwert G03A/B/C) aufgeführt. Die entsprechenden Fallpauschalen-Kataloge werden durch das InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus) zur Verfügung gestellt<sup>73</sup>. Die in der aktuellen Analyse dargestellte Reduktion der Behandlungsdauer entspricht den Vorgaben des InEK.

Für die Analyse der mittleren intensivstationären Behandlungsdauer bei Patienten ohne ITAI fällt eine passagere Verlängerung in den Jahren 2010-2014 auf. Eine chirurgisch geführte Intensivstation bestand an der Universitätsklinik Tübingen bis 2009. Seit dem Jahr 2010 ist die interdisziplinäre Intensivstation unter anästhesiologischer Leitung.

Betrachtet man für den Zeitraum 2010 bis 2014, die Liegedauer der betreffenden Patienten auf den chirurgischen Normalstationen, so erkennt man eine tendenziell längere Liegezeit von bis zu 2 Tagen.

Eine Interpretation ist die mögliche einzelfallbedingte Steigerung der Behandlungsdauer. In einer anderen Interpretation ist durch den verlängerten

intensivstationären Aufenthalt, eine insgesamt verlängerte stationäre Behandlungsdauer bedingt, ohne dass die Patienten in der Phase des Aufenthaltes auf der Normalstation einen komplikativen Verlauf gehabt hätten. Die Verweildauer auf der normalchirurgischen Station wird für Mobilisation und Kostenaufbau benötigt. Die Zeitspanne auf der chirurgischen Normalstation bei Patienten ohne ITAI betrug 2009 im Mittel 10 Tage, 2010 13 Tage, 2011 14 Tage und 2012 12 Tage. Im Jahr 2016 war die Behandlungsdauer auf der normalchirurgischen Station bei Patienten ohne ITAI im Mittel 10 Tage.

Für Patienten mit Entwicklung einer ITAI ergab die Analyse der mittleren stationären und intensivstationären Behandlungsdauer ebenfalls den Trend einer Reduktion, wobei diese Daten aufgrund der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig sind.

#### 4.5 ASA-Score

Der ASA-Score wird für alle Patienten mit Operationsindikation präoperativ und perioperativ durch die Kollegen der Anästhesie erhoben. Es handelt sich um ein Scoring-System mit 6 Gruppen. Die entsprechende Einteilung ist in Tab. 1.4 aufgeführt. Es konnte wiederholt in Metaanalysen gezeigt werden, dass der präoperative ASA-Score eng mit der perioperativen Morbidität und Letalität korreliert <sup>31-33, 74</sup>.

Wir haben die ASA-Score-Werte von Patienten mit und ohne ITAI erhoben und analysiert. Im Vergleich ist die Verteilungsrates der Gruppen 1-3 gleich häufig bei Patienten mit und ohne ITAI. Die verstorbenen 5 Patienten mit ITAI wiesen dreimal ASA-Score 2 und zweimal ASA-Score 3 auf. Die 3 verstorbenen Patienten nach Ösophagusresektionen ohne ITAI wiesen einmal ASA-Score 1 und zweimal ASA-Score 3 auf. Eine Korrelation für die Entwicklung einer ITAI mit einem erhöhten ASA-Score konnte durch unsere Daten nicht gezeigt werden. Insgesamt wurden 55 von den 174 analysierten Patienten mit einem ASA-Score von 3 präoperativ eingeteilt. Somit wiesen über ein Drittel der Ösophagektomierten Patienten eine schwere Allgemeinerkrankung präoperativ auf. Dies entspricht den demographischen Ergebnissen in der aktuellen Literatur <sup>23, 75</sup>. Andere Arbeiten <sup>5, 39</sup> haben eine Korrelation eines erhöhten ASA-Scores zu der Entwicklung einer ITAI zeigen

können. Eine mögliche Interpretation ist, dass das betrachtete Patientenkollektiv von 24 Patienten zu gering war, um der Frage einer Prädiktion durch den ASA-Score nachzugehen.

#### 4.6 Postoperative Labordiagnostik

In dieser Arbeit wurden die postoperativen Laborkontrollen bei Patienten nach Ösophagektomie analysiert. Grundlage hierfür waren die Arbeiten von Hoeboer 2015<sup>38</sup> und Tsujimoto 2012<sup>76</sup>, in denen eine Korrelation zwischen laborchemischer Entzündungssituation und dem Auftreten einer ITAI gezeigt werden konnte.

Es wurde zunächst die Frequenz der postoperativen Laborkontrollen für die Parameter Leukozyten-Konzentration, CRP-Spiegel und ggf. Procalcitonin-Spiegel bestimmt. Bei Patienten ohne ITAI wurden die Bestimmungen von der Leukozytenzahl in den ersten 4 pop. Tagen im Mittel in 90,86% durchgeführt. CRP wurde im Mittel in diesem Zeitraum in 24,35% erhoben. Die Procalcitonin-Konzentration am dritten und vierten postoperativen Tag erfolgte im Mittel bei 36,22 % der Patienten ohne ITAI.

Bei Patienten mit Entwicklung einer postoperativen ITAI wurden die postoperativen Kontrollen der Leukozytenkonzentrationen in 84,37% in den ersten 4 pop. Tagen durchgeführt. Die CRP-Konzentration wurde im Mittel bei 30,2% der Patienten bestimmt und das PCT am dritten und vierten pop. Tag in 39,56%.

Patienten, die postoperativ auf der Intensivstation versorgt wurden, haben tägliche Laborkontrollen erhalten. 6 Patienten nach transhiatal erweiterten Gastrektomien wurden direkt postoperativ auf die chirurgische Normalstation übernommen. Es konnte gezeigt werden, dass im analysierten Patientengut bei den Patienten mit transhiatal erweiterter Gastrektomie postoperative Laborkontrollen nicht engmaschig erhoben wurden. Bei dem Patienten Nr. 20 mit ITAI wurde während der ersten 4 pop. Tage gar kein Labor bestimmt.

Bei Patienten, die auf der Intensivstation versorgt wurden, wurde häufig kein CRP sondern PCT an Tag 3, seltener an Tag 4 bestimmt. Doppelbestimmungen an Tag 3 und 4 waren selten.

Im Vergleich der mittleren Leukozyten-Konzentrationen nach postoperativen Tagen bei Patienten mit und ohne ITAI ergibt sich kein signifikanter

Unterschied. Die Procalcitonin-Konzentrationen am dritten und vierten pop. Tag ergeben im Vergleich der Patienten mit und ohne ITAI ebenfalls keinen Unterschied. Die Bestimmungen der CRP-Konzentrationen ergeben an den pop. Tagen 1 und 2 ebenfalls keine Unterschiede, an den Tagen 3 und 4 finden sich signifikant höhere Konzentrationen bei Patienten mit Entwicklung einer ITAI im Verlauf, wobei das Signifikanzniveau von Tag 3 zu Tag 4 steigend ist.

Hier muss beachtet werden, dass an Tag 3 postoperativ die CRP-Bestimmung bei 27,56% der Patienten ohne und bei 41,67% der Patienten mit Entwicklung einer ITAI erfolgte. An Tag 4 postoperativ wurde CRP bei 28,85% der Patienten ohne und bei 45,83% der Patienten mit Entwicklung einer ITAI bestimmt. Also haben nur knapp ein Drittel der Ösophagektomierten Patienten eine entsprechende Labordiagnostik erhalten. Die Analyse der postoperativen Labordaten zeigt, dass kein definierter Algorithmus bezüglich der postoperativen Kontrollen etabliert ist. Unsere Daten können als Grundlage dienen, eine Handlungsanweisung für postoperative Laborkontrollen bei Patienten nach Ösophagektomie zu erstellen, um die prognostische Aussagekraft der Laborkontrollen zu prüfen. Postoperative Laborkontrollen bestehend aus Blutbild, Gerinnung und CRP-Bestimmungen am Tag der Operation, am 1. und 3. pop. Tag sollten bei allen Patienten mit intrathorakalen Anastomosen erfolgen.

#### 4.7 KH-Mortalität ohne nachgewiesene Anastomosen-Insuffizienz

Im Beobachtungszeitraum sind 3 Patienten ohne nachgewiesene ITAI im akut-stationären Verlauf verstorben, hiervon 2 Patienten innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Es wurden nur bei einem Patienten endoskopische Kontrollen der Anastomose durchgeführt und eine Insuffizienz endoluminal sicher ausgeschlossen. Bei den anderen beiden Patienten erfolgte der Ausschluss einer ITAI CT-morphologisch.

Wir konnten zeigen, dass durch die Kombination von Endoskopie und CT die Sensitivität gesteigert werden konnte. Die Sensitivität bei alleiniger Endoskopie betrug die 0,56, bei alleiniger CT-Untersuchung betrug sie 0,65. Dem gegenüber konnte bei zeitnaher Kombination beider Untersuchungen die Sensitivität auf 0,83 gesteigert werden.

Es ergibt sich die dringende Indikation zur endoskopischen und CT-morphologischen Anastomosen-Abklärung bei kritisch kranken Patienten nach Ösophagektomie. Grundsätzlich sollte der diagnostische Ablauf in der Art erfolgen, dass zuerst die Endoskopie erfolgt und im Nachgang die CT-Untersuchung, um ggf. austretende Luftfiguren bei endoskopisch unauffälliger Anastomose entsprechend besser in der CT diagnostizieren zu können. Zu beachten ist, dass bezüglich der Morbiditätsabklärung nach erfolgter einzeitiger EVT-Versorgung intrakavitär in dem im Nachgang durchgeführten CT eine entsprechende Lagebeziehung vom Schwamm-Material zu den großen Gefäßen dargestellt werden kann.

#### 4.8 Neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie als Risikofaktor einer Anastomosen-Insuffizienz

Die erfolgte Neoadjuvanz wird in vielen Publikationen als direkter Risikofaktor für die postoperative Entwicklung einer ITAI diskutiert<sup>77-80</sup>. Eine präoperative Chemotherapie wird für Patienten mit lokalisierten Adenokarzinomen (T1/2) des ösophagogastralen Übergangs in der aktuellen S3-Leitlinie als „Kann“-Empfehlung angegeben, aufgrund der geringeren Rate an Lymphknotenmetastasierung und occulter Fernmetastasen<sup>6</sup>.

Für resektable T3 und T4-Adenokarzinome empfiehlt die S3-Leitlinie die Durchführung einer perioperativen Chemotherapie oder einer präoperativen Radio-Chemotherapie. Eine präoperative Chemotherapie bei T2-, T3- und T4-Plattenepithelkarzinomen sollte laut LL immer mit einer präoperativen Radiatio kombiniert werden<sup>6</sup>.

In dieser Arbeit wurde bei 73,91% der Patienten mit ITAI eine Neoadjuvanz durchgeführt. Von den 148 Ösophagektomierten Patienten ohne ITAI wurden 129 Patienten neoadjuvant therapiert (87,16%). Im Vergleich zur Patientengruppe ohne ITAI konnte kein signifikanter Unterschied in der Rate der neoadjuvanten Therapien bei Malignomen gezeigt werden.

In dieser Arbeit weisen die Patienten ohne Entwicklung einer ITAI eine höhere Rate an neoadjuvant erfolgten Therapien auf. Wir können den Risikofaktor der Neoadjuvanz anhand unserer retrospektiv ausgewerteten Daten nicht bestätigen.

#### 4.9 Operationstechnik als Risikofaktor einer Anastomosen-Insuffizienz

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 176 Operationen mit intrathorakalen Anastomosen durchgeführt. Hiervon erfolgte der größte Anteil (144 = 81,82%) als „Thorakoabdominelle En-bloc Ösophagektomie mit Lymphadenektomie und Wiederherstellung der Kontinuität durch orthotopen-mediastinalen Schlauchmagenhochzug und intrathorakaler Anastomose“. Bei diesen Eingriffen erfolgte in 22 (15,28%) Fällen eine thorakoskopisch und/oder laparoskopisch assistierte Ösophagusresektion. Totale Gastrektomien mit transhiataler, partieller Ösophagusresektion und Kontinuitäts-Wiederherstellung mittels Dünndarm-Interponat wurden bei 27 Patienten durchgeführt (15,34%). Laparoskopisch assistierte Gastrektomien waren hiervon 4 Fälle (14,81%). Bei insgesamt 5 Patienten wurde eine kombinierte Ösophagus- und Magenresektion mit Koloninterponat durchgeführt (2,84%).

Von den insgesamt 144 Patienten mit Ösophagusresektion und intrathorakaler Anastomose erlitten 19 Patienten (13,19%) eine Anastomosen-Insuffizienz. Die 22 Patienten, die mit einer thorakoskopischen und/oder laparoskopischen Resektion therapiert wurden, entwickelten in 5 Fällen eine ITAI (22,72%). Somit war das Risiko einer ITAI zum Beobachtungszeitraum beim minimal-invasiven Vorgehen doppelt so hoch wie beim klassischen Vorgehen.

Von den insgesamt 27 Patienten mit transhiatal erweiterter Gastrektomie und intrathorakaler Anastomose erlitten 5 Patienten (18,52%) eine ITAI. Die 4 Patienten, die mittels laparoskopisch-assistierten Vorgehen therapiert wurden, entwickelten im Beobachtungszeitraum in 2 Fällen (50%) eine ITAI. Zusammenfassend ist in der vorliegenden Analyse die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit einem höheren Risiko für eine ITAI assoziiert als die Ösophagusresektion, wobei die Durchführung als minimal-invasive Operationen das Risiko für die Entwicklung einer ITAI zum Zeitpunkt der Datenerhebung deutlich steigert.

Dringend notwendig ist die weitere Auswertung der postoperativen Verläufe bei Patienten mit intrathorakalen Anastomosen nach konventionellen und minimal-invasiven Operationstechniken, um das aktuelle Risiko für eine Insuffizienz abzuschätzen und ggf. die Operationsteams zu schulen.

#### 4.10 Diagnostik bei Verdacht auf eine Anastomosen-Insuffizienz

Patienten nach großen resezierenden Eingriffen am OGIT mit postoperativ persistierend erhöhten Entzündungsparametern oder akuter klinischer Verschlechterung mit Schluckproblemen, respiratorischer Einschränkung und/oder Fieber werden bei dem V.a. ITAI mittels CT und Endoskopie untersucht. Eine zeitnahe Kombination der beiden Untersuchungsmodi führt zu einer Steigerung der Sensitivität auf 0,83.

Die endoskopische Anastomosen-Beurteilung als ein Standbein der Anastomosen-Insuffizienz-Diagnostik sollte durch einen erfahrenen Endoskopiker vorgenommen werden. Idealerweise wird die Untersuchung mit CO<sub>2</sub> statt Raumlufte durchgeführt. Für die Detektion von kleinen und kleinsten Insuffizienzen und Dehiszenzen ist eine Luftapplikation über den Arbeitskanal dringend erforderlich.

Durch eine endoskopische Befundung können die Durchblutungssituation im Bereich der Anastomose und das endoluminale Ausmaß einer möglichen Insuffizienz erhoben werden und damit letztlich die Indikation zu einer endoskopischen Therapie oder einer notwendigen operativen Sanierung gestellt werden. An der Universitätsklinik Tübingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie wird unabhängig vom Alter der Anastomose bei klinischem Verdacht auf eine ITAI stets zeitnah, ggf. sogar intraoperativ im Rahmen der Resektion, die endoskopische Abklärung angestrebt. Dies führt zu einer hohen Beurteilungsgüte insbesondere von frischen postoperativen Befunden.

Das zweite Standbein der Diagnostik stellt die CT-Untersuchung, idealerweise mit oraler KM-Applikation dar. Eine Notfall-CT wird an unserer Klinik innerhalb von 3 Stunden gewährleistet. Um eine rasche und adäquate Diagnostik und damit eine schnelle Therapieeinleitung zu ermöglichen, ist eine Versorgung von Patienten mit großen Oberbaucheingriffen an einem spezialisierten Zentrum notwendig<sup>24,27</sup>.

#### 4.11 Therapiekonzepte und primäre Stadieneinteilung nach CAES-Kriterien

Bei Nachweis einer ITAI muss eine dem klinischen Bild und dem endoskopischen und radiologischen Befund entsprechende Therapie eingeleitet werden. Bei geringer bzw. fehlender klinischer Beeinträchtigung

und nur minimaler Leckage wird ein konservatives Vorgehen favorisiert. An dieser Empfehlung, die bereits seit knapp 20 Jahren besteht <sup>46</sup>, hat sich weiterhin nichts geändert. Die orale Ernährung sollte pausiert werden (NPO = nil per oral). Eine tiefe Ernährungssonde (3LS) kann transnasal intestinal eingelegt werden, um eine enterale Ernährung zu gewährleisten. Diese Empfehlung wurde in der CAES-Klassifikation für Typ I-Insuffizienzen übernommen. An der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie werden alle Patienten mit resezierenden Eingriffen und intrathorakalen Anastomosen mit einem Jejunocath, also einem operativ eingelegten, dünnlumigen, jejunalen Ernährungskatheter versorgt.

Bei klinischer Beeinträchtigung und Nachweis einer ITAI ist eine zunächst endoskopische Therapie laut CAES-Klassifikation indiziert. Je nach therapeutischem Vorgehen werden die Insuffizienzen eingeteilt in:

- IIa-Insuffizienzen, also Befunde, die zunächst endoskopisch therapiert werden können und ggf. eine interventionelle oder operative Drainagen-Anlage bedingen, und in
- IIb-Insuffizienzen, Befunde die zunächst operativ saniert werden und denen sich dann anschließend eine mögliche endoskopische Therapie anschließen kann.
- Als Typ III-Insuffizienzen werden in der CAES-Klassifikation schließlich Befunde aufgenommen, die eine unmittelbare chirurgische Therapie und Neuanlage der Anastomose (IIIa) oder Resektion der Anastomose mit Diskontinuität (IIIb) erfordern.

Durch die Möglichkeiten der endoluminalen und intrakavitären Unterdrucktherapie können Leckagen und Dehiszenzen aller Größen therapiert werden. Dieses Vorgehen entspricht der CAES-Klassifikation, innerhalb derer die Indikation zu einer primären Operation bei Typ III-Insuffizienzen allein durch eine fulminante, nicht beherrschbare Sepsis gestellt wird.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die retrospektive Einteilung in die CAES-Klassifikation nicht anhand der erfolgten primären Therapie, sondern durch die erfolgte Therapie zum Zeitpunkt des schlechtesten klinischen Bildes. Somit wurde Patient Nr. 4, der zunächst eine Stent-Applikation bei Nachweis einer ausgedehnten Insuffizienz erhielt, aber am Folgetag mittels Auflösung

der Anastomose und verbleibender Diskontinuität operiert wurde, in der CAES-Klassifikation als Typ IIIb aufgenommen. Die Patientin Nr. 19, die nach endoskopischer Erstbeurteilung und konservativer Therapie im weiteren Verlauf eine endoluminale Unterdrucktherapie mit mehrfachen Schwammwechseln erhielt, wurde als CAES Typ IIb klassifiziert.

Zusammenfassend muss man nach intensiver Beschäftigung mit der Literatur zum Thema intrathorakale Anastomosen-Insuffizienzen anführen, das ein Vergleich der vorliegenden Arbeiten durch oft differente bis fehlende Angaben zur Definition einer Insuffizienz sehr schwierig ist. In den eingangs aufgeführten großen Studien von Fuchs et al.<sup>25</sup> wurden Patienten, die einen Folge- oder Notfalleingriff im Rahmen des stationären Aufenthaltes unterzogen wurden, von der Studie ausgeschlossen. Die Autoren berichten über eine Mortalität von 1,3-34,5%.

#### 4.12 Therapiewechsel bei nachgewiesener Anastomosen-Insuffizienz

Ein Wechsel des primären Therapiekonzeptes erfolgte bei 5 Patienten mit ITAI. Eine Patientin, primär CAES Typ I mit konservativem Vorgehen, wurde 4 Tage nach Diagnosestellung der Insuffizienz mittels endoluminaler Vakuumtherapie weiterbehandelt.

Bei 4 Patienten, die primär konservativ therapiert worden sind, entspricht dies einer Versagensrate von 25%, wobei der Patient Nr. 2 nach nur kurzer Therapiedauer von 3 Tagen verstarb.

Bei insgesamt 4 Patienten mit primärer Stent-Therapie der Anastomosen-Insuffizienz erfolgte im Verlauf eine Änderung des Therapie-Konzeptes. Zwei Patienten wurden nach endoskopischer Stent-Entfernung durch eine endoluminale Vakuumtherapie behandelt (Patienten Nr. 14 und 15), und bei zwei Patienten wurde der eingelegte Stent entfernt und es erfolgte ein operativer Sanierungsversuch (Patienten 4 und 7). Dies entspricht bei 15 Patienten, die bei nachgewiesener ITAI mit Stent versorgt worden sind, einer Versagensrate von 26,7%.

Bei Patienten, die primär oder sekundär mittels endoskopischer Unterdrucktherapie behandelt wurden, erfolgte keine Therapieänderung im Verlauf.

Patienten, die operativ revidiert wurden, erhielten keine weitere endoskopische Insuffizienztherapie.

Dies entspricht einer Versagensrate von 0% für die operative und für die Unterdrucktherapie. Die Anwendung der Unterdrucktherapie ist wie bereits in Kap. 4.2.2 dargestellt ein neueres Verfahren, welches an der Klinik erst seit 2011 angewendet wird. Eine Empfehlung zum standardisierten Vorgehen lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht ableiten. In der Übersichtsarbeit von G. Loske zum Thema Unterdrucktherapie bei Defekten des OGIT wurde an insgesamt 189 Patienten mit ITAI, die mit Unterdrucktherapie behandelt worden sind, eine Erfolgsrate von 90% gezeigt<sup>81</sup>. Im Vergleich der Therapieoptionen Stent und Unterdrucktherapie arbeiteten die Autoren anhand von 4 vorliegenden retrospektiven Publikationen<sup>70-71, 82-83</sup> einen Vorteil der Unterdrucktherapie gegenüber dem Stent heraus. Schniewind et al. betrachteten vorrangig die Krankenhausmortalität und konnten hier einen deutlichen Vorteil der Unterdrucktherapie herausarbeiten. In den Publikationen von Brangewitz<sup>71</sup>, Mennigen<sup>82</sup> und Hwang<sup>83</sup> wurden insgesamt 74 Patienten mit Unterdrucktherapie und 80 Patienten mittels Stent-Therapie behandelt. Die Erfolgsrate, also der Verschluss einer Insuffizienz konnte insgesamt bei 92,57% der Patienten mittels Unterdrucktherapie erzielt werden und bei 60,23% der Patienten mit Stent-Therapie. Mennigen et al.<sup>82</sup> berichten in ihrer retrospektiven Analyse ebenfalls über einen Therapiewechsel von 7 Patienten von Stent auf Unterdruck und von 4 Patienten von Stent auf operatives Management. Bei Mennigen et al.<sup>82</sup> ergibt sich für die retrospektive Analyse auch eine „Versagensrate“ von 36,7% für die primäre Stent-Therapie.

Aus diesen Daten ergibt sich eine Empfehlung zur primären Unterdruckversorgung von Patienten mit hochgradigem V.a. bzw. detektierter Anastomosen-Insuffizienz nach intrathorakalen Resektionen.

#### 4.13 Morbidität nach intrathorakalen Anastomosen mit und ohne Entwicklung einer ITAI

Es wurde zur Bestimmung der Morbidität nach resezierenden Eingriffen mit intrathorakalen Anastomosen-Bildungen die Clavien-Dindo-Klassifikation<sup>53</sup>

für den Beobachtungszeitraum von 30 Tagen auf alle entsprechenden Patienten angewendet. In der Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Entwicklung einer ITAI fand sich erwartungsgemäß eine signifikante Zunahme des Morbiditätsgrades insbesondere IV und V bei Patienten mit ITAI. Patienten ohne Entwicklung einer ITAI konnten in einem Drittel der Fälle, nach einem regulären postoperativen Verlauf entlassen werden (45/152 Patienten). Bei einem Viertel der operierten Patienten ohne ITAI musste eine zusätzliche medikamentöse Therapie bzw. eine Transfusion von Blutprodukten im postoperativen Aufenthalt erfolgen (37:162). Komplikationen, die einer Intervention bedurften, jedoch ohne Vollnarkose erfolgen konnten (IIIa), traten bei einem Fünftel der Patienten ohne ITAI und bei knapp der Hälfte der Patienten mit ITAI auf. Interessanter Weise besteht in der Häufigkeit von Komplikationen, die einer Intervention mit Vollnarkose (IIIb) bzw. intensivpflichtigen Verläufen mit Ein-Organ-Versagen (IVa), kein signifikanter Unterschied in den betrachteten Patientengruppen. Patienten, die nach intrathorakalen Anastomosen eine Insuffizienz entwickelten, wurden in einem Drittel der Fälle und damit signifikant häufiger aufgrund von septischen Multi-Organ-Versagen intensivstationär therapiert (5:152 ohne ITAI, 8:24 mit ITAI).

#### 4.14 Mortalität bei Patienten mit Anastomosen-Insuffizienzen

Intrathorakale Anastomosen-Insuffizienzen können zu gravierenden Komplikationen, wie Mediastinitis, pulmonale Fisteln, Pneumonie, Sepsis und Tod führen. Historisch sind Mortalitätsraten bis 64% bei Patienten mit intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen beschrieben<sup>84-88</sup>.

Insgesamt wurden in dieser Arbeit die Daten von 176 Patienten nach Ösophagusresektionen intrathorakalen Anastomosen ausgewertet. Patienten, die eine Insuffizienz dieser Anastomose entwickelten, verstarben signifikant öfter innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ und auch signifikant öfter im gesamten stationären Krankenhausaufenthalt. Die 30-Tage Mortalitätsrate bei Patienten ohne ITAI betrug 1,32%. Die 30-Tage-Mortalitätsrate bei Patienten mit einer ITAI lag hingegen bei 8,33%. Wir konnten somit zeigen, dass die Mortalität für Patienten mit ITAI durch veränderte operative Strategien, fortschrittliche Intensivtherapie und bessere

Patientenvorbereitung deutlich reduziert werden konnte. Jedoch ist die ITAI weiterhin der relevante Faktor, der zum postoperativen Tod der Patienten führt. Unsere Daten finden sich in der aktuellen Literatur wieder, so beschreibt Neagoe<sup>89</sup> et al. 2013 eine Insuffizienzrate von 24% für intrathorakale Anastomosen bei einer Mortalitätsrate von 11%. Schniewind et al. publizierten 2013<sup>70</sup> die retrospektive Analyse von 366 Patienten, wovon 62 Patienten eine ITAI entwickelten (16%) und von diesen Patienten 16 (Mortalitätsrate 26%) verstarben. 2:24 Patienten mit ITAI verstarben innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff. 1:76 Patienten verstarb ohne ITAI innerhalb von 30 Tagen. Dies entspricht einer Zunahme der Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage um den Faktor 6,33 bei Entwicklung einer ITAI.

#### 4.15 Beantwortung der primären Fragestellungen

1. Ist ein postoperativer Behandlungs-/Diagnose-Algorithmus bei Patienten mit intrathorakalen Anastomosen etabliert?

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung besteht keine verbindliche Handlungsanweisung bezüglich der Versorgung von Patienten nach intrathorakal resezierenden Operationen. Diese wurde inzwischen etabliert.

Wir empfehlen bei wachen Patienten, die nicht am kontinuierlichen Monitoring überwacht werden, klinische Kontrollen mit Vigilanztestung, Blutdruck-, Herzfrequenz- und Sauerstoff-Sättigungs-Kontrollen stündlich am Tag der Operation und 2- stündlich am ersten postoperativen Tag. Standardisierte Laborkontrollen für alle Patienten mit intrathorakalen Resektionen am Tag der Operation, sowie an den ersten 4 postoperativen Tagen erfolgen. Diese Laborkontrollen sollten ein kleines Blutbild und die CRP-Konzentration im Serum enthalten. Am Operationstag und den postoperativen Tagen 2 und 4 sollte zusätzlich die Gerinnungssituation erhoben werden. Die Procalcitonin-Bestimmung kann in der frühpostoperativen Phase bei Patienten nach resezierenden Eingriffen thorakal entfallen.

2. Ist ein diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen etabliert?

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung besteht keine verbindliche Handlungsanweisung bezüglich des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf eine Anastomosen-Insuffizienz nach intrathorakal resezierenden Operationen. Diese wurde inzwischen etabliert.

Ein entsprechender Verdacht entwickelt sich aus jedweden Abweichungen vom regulären Heilungsverlauf bei Patienten mit intrathorakalen Anastomosen, insbesondere bei thorakalen Schmerzen, auffälligem Drainagesekret, Fieber und Dyspnoe. Ebenso generiert sich der V.a. eine ITAI bei Patienten mit klinisch blanden Verlauf, jedoch erhöhten Entzündungsparametern in den laborchemischen Kontrollen, hier insbesondere bei persistierend erhöhten CRP-Konzentrationen  $>18\text{mg/dl}$ .

In diesem Fall erfolgt eine Notfall-Endoskopie durch einen erfahrenen Endoskopiker mittels CO<sub>2</sub>-Insufflation. Nachfolgend sollte eine CT-Diagnostik mit i.v. Kontrastmittelgabe und bei ausgebliebender endoskopischer Therapie mit oraler Kontrastierung erfolgen. In dieser Untersuchung kann die Anastomose insb. bezüglich umgebender Luftfiguren beurteilt werden und andere Erkrankungen, die zu Dyspnoe und thorakalen Schmerzen führen (LAE, Aspirationspneumonie, postoperativer Verhalt), können gleichzeitig ausgeschlossen werden. Bei Nachweis eines abgekapselten Verhaltes sollte dieser durch eine sonographisch oder CT-gesteuerte Drainage entlastet werden.

Sollten Endoskopie und CT keine Erklärung für die Klinik des Patienten ergeben, muss die Diagnostik innerhalb von 48 Stunden wiederholt werden.

Sollte sich der klinische Zustand des Patienten postoperativ fulminant verschlechtern, ist eine Re-Operation mit ggf. intraoperativer oder zeitnah präoperativer endoskopischer Anastomosen-Beurteilung, Lavage und Drainagen-Einlage notwendig.

### 3. Wie effizient ist die gewählte Therapie bei Patienten mit intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen?

Beurteilt man die erfolgten endoskopischen Therapien bezüglich ihrer Effektivität, also dem Behandlungserfolg, so stellt sich die endoskopische Unterdrucktherapie als die effektivste Behandlungsform dar.

Von den 4 Patienten mit konservativem Therapiemanagement verstarb Pat.-Nr. 2 drei Tage nach Erstdiagnose einer ITAI und Patientin Nr. 19 wurde nach 4 Tagen konservativem Konzept mittels EVT weiterbehandelt. Die beiden anderen Patienten, wurde jeweils CT- bzw. sonographisch punktiert bei pleuralen Verhalten.

Bei den 15 Patienten, die primär mittels Stent versorgt wurden, trat in einem Fall ein primäres Therapieversagen auf. Im Fall von Patient Nr. 4 wurde in der primären Endoskopie zur Befunderhebung der ITAI eine Anastomosen-Nekrose beschrieben. Aus jetziger Sicht war in diesem Fall die Anlage eines Stents nicht indiziert, allerdings handelt es sich um einen Patientenbericht aus dem Jahr 2010, als im Haus die EVT noch nicht etabliert gewesen war. Der Patient Nr. 4 wurde primär mit einem Stent versorgt und einen Tag später operiert, wobei er mittels Diskontinuitätsresektion versorgt wurde. Zwei der primär mit einem Stent-versorgten Patienten wurden im weiteren Verlauf mittels EVT weiterbehandelt und bei 2 Patienten wurde nach primären Therapieversuchen mit Stent eine operative Therapie notwendig. Die durchgeführten Operationen waren in beiden Fällen eine Thorako- bzw. Mediastinoskopie und Lavage.

Vier der Patienten mit ITAI wurden primär mittels EVT behandelt. Ein Patient verstarb aufgrund einer Arrosionsblutung aus einem großen thorakalen Gefäß. Die verbleibenden 3 Patienten wurden mittels EVT erfolgreich an der ITAI therapiert. Patient Nr. 18 verstarb am 86. Tag postoperativ im Rahmen einer Hypoxämie. Bei den 3 Patienten, die zunächst eine primäre Stent-Therapie bzw. einen konservativen Therapieversuch erhielten, heilten die ITAI unter der EVT aus.

#### 4. Ist ein therapeutischer Algorithmus bei Patienten mit intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen etabliert?

Anhand der vorliegenden Arbeit wurde ein solcher erstellt. Als Ergebnis der Dissertation wurde die Notwendigkeit einer definierten Handlungsanweisung für alle Patienten nach intrathorakalen Resektionen des Gastrointestinaltraktes und insbesondere bei postoperativen Patienten mit dem Verdacht auf eine ITAI entwickelt.

Die Patienten mit einer nachgewiesenen ITAI sollten antibiotisch und antimykotisch therapiert werden. Eine intensivmedizinische Versorgung sollte je nach klinischer Präsenz indiziert werden.

Im Rahmen einer Notfall-Endoskopie kann im Fall einer Insuffizienz-Detektion bereits die primäre Therapie eingeleitet werden. Bei umschriebenen Insuffizienzen bis zu ausgedehnten Dehiszenzen, wird die primäre Unterdrucktherapie empfohlen.

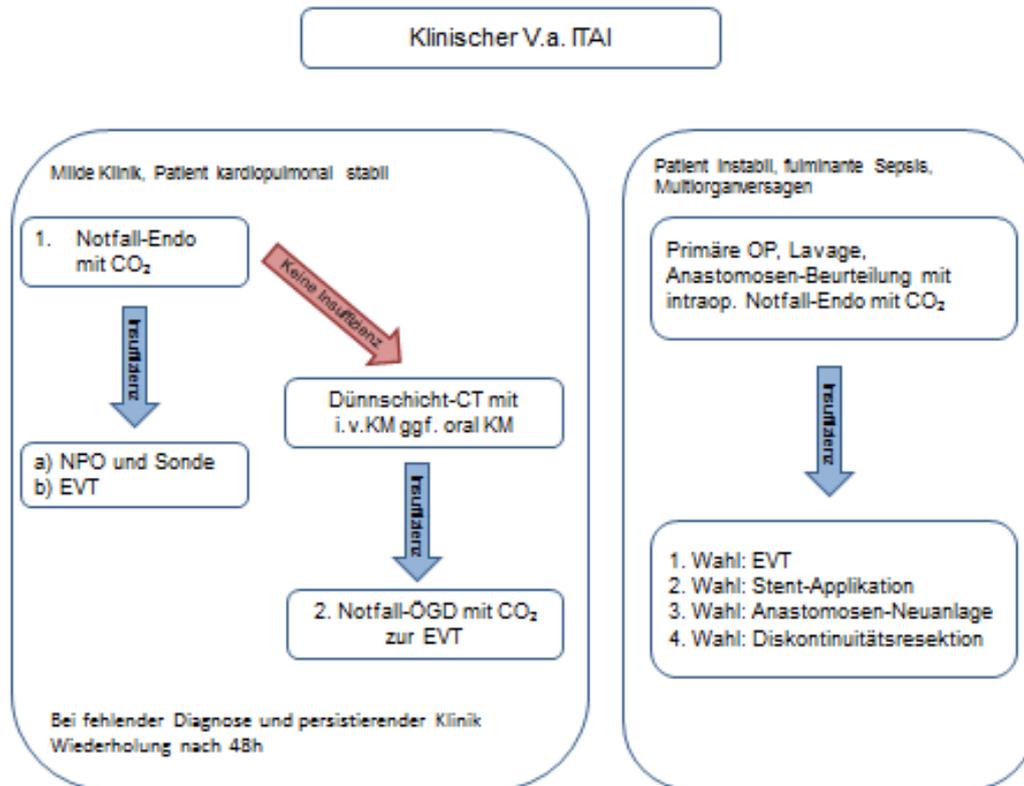
Sollte der primäre endoskopische Aspekt eine große Nekrosehöhle mit schmutzigen Belägen zeigen, so sollte zunächst eine intrakavitäre Therapie mittels EVT durchgeführt werden. Sollte es sich nur um eine umschriebene Leckage ohne relevante Insuffizienzhöhle handeln, ist die intraluminale Therapie mittels Foliendrainage, ggf. an einer 3-Lumensonde zur intestinalen Ernährung, durchführbar. Die explizite Applikationsart der EVT durch Polyurethan-Schwämme oder durch das neue Verfahren der Foliendrainage bleibt letztlich dem Endoskopiker überlassen. Der Unterdruck wird immer durch eine elektrische Pumpe erzeugt und sollte 125mmHg nicht überschreiten.

Sollte in der Notfall-Endoskopie eine Interponat-Nekrose dargestellt werden, muss durch eine Operation eine transmurale Ischämie ausgeschlossen werden. Eine Anastomosen-Neuanlage kann ggf. vorgenommen werden. Eine Diskontinuitätsresektion sollte, wenn klinisch vertretbar, vermieden werden.

Die Folge-Endoskopie zur Befundbeurteilung und ggf. Schwamm-Wechsel sollte nach 3 Tagen (72h) erfolgen.

Als Ergebnis dieser Arbeit wurde das folgende Flussdiagramm für die Diagnostik und Therapie bei Patienten nach intrathorakalen Anastomosen entwickelt. Es wird in eine SOP (Standard Operation Procedure) für die Behandlung postoperativer Patienten mit intrathorakalen Anastomosen an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie integriert.

Abb. 6: Algorithmus zur Diagnostik und Therapie bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Anastomosen-Insuffizienz



## V. Zusammenfassung

Einleitung: Eine postoperative, intrathorakale Anastomoseninsuffizienzen (ITAI) stellt die schwerwiegendste Komplikation nach Ösophagus- oder Magenresektionen dar. In den letzten Jahren hat sich das endoskopische Komplikationsmanagement bei ITAI gewandelt. Wurden zunächst ITAI mittels Stent-Implantation überbrückt, wird aktuell zunehmend die endoskopische Unterdrucktherapie eingesetzt.

Methodik: Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller Patienten mit Ösophagus- und proximalen Magenresektionen, der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Tübingen im Zeitraum 2005 bis 2016. ITAI wurden entsprechend der CAES-Klassifikation eingeteilt und je nach Häufigkeit, Art der Therapie und klinischem Verlauf ausgewertet. Anhand der Ergebnisse wurde eine SOP für das primäre diagnostische und endoskopisch-therapeutische Management entwickelt.

Ergebnisse: Im gesamten Beobachtungszeitraum entwickelten 24/176 Patienten (13,64%) eine ITAI. In der CAES-Einteilung der Insuffizienzen hatten 3 Patienten eine Insuffizienz Typ I, 17 Patienten eine Insuffizienz Typ IIa, 2 Patienten eine Insuffizienz Typ IIb und je 1 Patient eine Insuffizienz Typ IV a und b. Eine primäre endoskopische Therapie erfolgte bei 83,33% der Patienten. 15 Patienten wurden primär mittels Stent und 4 Patienten mit endoskopischer Unterdrucktherapie (EVT) behandelt. Ein Drittel der Patienten hatten nach Stentimplantation ein Therapie-Versagen. Hiervon erhielten 3 Patienten eine weiterführende EVT. Die EVT erfolgte bei insgesamt 7 Patienten, wobei im weiteren Verlauf kein Therapiewechsel notwendig war. Die EVT führte bei 71,43% der Patienten zu einer Ausheilung der ITAI. Insgesamt verstarben 8/176 Patienten während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes (4,54%), hiervon hatten 5 Patienten eine nachgewiesene ITAI.

Diskussion: Eine frühe endoskopische Anastomosen-Beurteilung erscheint sinnvoll und kann direkt mit einer primären endoskopischen Therapie verbunden werden. Anhand der Literaturrecherche und der Auswertung der eigenen Daten wird die primäre EVT empfohlen.

## VI. Literatur

1. Schubert D, Dalicho S, Flohr L et al. Management of postoperative complications following esophagectomy. *Chirurg.* 2012; 83(8):712-8. doi: 10.1007/s00104-011-2265-7
2. Siewert JR, Stein HJ, Bartels H. Anastomotic leaks in the upper gastrointestinal tract. *Chirurg.* 2004;75(11):1063-70. doi: 10.1007/s00104-004-0967-9
3. van der Schaaf M, Derogar M, Johar A et al. Reoperation after oesophageal cancer surgery in relation to long-term survival: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4(3):e004648. doi:10.1136/bmjopen-2013-004648
4. Markar S, Gronnier C, Duhamel A et al. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol* 2015; 33:3866-3873. doi: 10.1200/JCO.2014.59.9092
5. Andreou A, Biebl M, Dadras M et al. Anastomotic leak predicts diminished long-term survival after resection for gastric and esophageal cancer. *Surg* 2016;160:191-203. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.020
6. Porschen R, Buck A, Fischbach W et al (2015) S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Z Gastroenterol* 53:1288–1347. doi: 10.1055/s-0041-107381
7. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2007 Dec;246(6):992-1000. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815c4037
8. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol.* 2007 Jan;17(1):38-44. doi:10.1016/j.semradonc.2006.09.007
9. Moehler M et al. S3-Leitlinie "Magenkarzinom"—Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL). *Z Gastroenterol.* 2011;49:461–531.
10. Schuhmacher C, Novotny A, Feith M et al. The new TNM classification of tumors of the esophagogastric junction. Surgical consequences. *Chirurg.* 2012 Jan;83(1):23-30. doi: 10.1007/s00104-011-2146-0.
11. Csendes A, Díaz JC, Burdiles P et al. Classification and treatment of anastomotic leakage after extended total gastrectomy in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1990 Dec;37 Suppl 2:174-7.
12. Isozaki H, Okajima K, Ichinona T et al. Risk factors of esophagojejunal anastomotic leakage after total gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 1997 Sep-Oct;44(17):1509-12.

13. Bardini R, Asolati M, Ruol A et al. Anastomosis. *World J Surg.* 1994 May-Jun;18(3):373-8.
14. Deshmane VH, Sharma S, Shinde SR et al. Functional results following esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol.* 1992 Jul;50(3):153-5.
15. Nambirajan L, Rintala RJ, Losty PD et al. The value of early postoperative oesophagography following repair of oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 1998 Mar;13(2-3):76-8.
16. Lerut T, Coosemans W, Decker G et al. Anastomotic complications after esophagectomy. *Dig Surg.* 2002;19(2):92-8.
17. Bartels H, Siewert JR. Therapy of mediastinitis in patients with esophageal cancer. *Chirurg.* 2008 Jan;79(1):30-7.
18. Svendsen LB, Jensen LS, Holm J et al. Differences in the pattern of anastomotic leakage after oesophagectomy in two high-volume centres. *Dan Med J.* 2013 Dec;60(12):A4733.
19. Schaible A, Königsrainer A et al. CAES-Klassifikation Insuffizienz nach Ösophagusresektion. *Kongressbeitrag Chirurgie 2017 March.*
20. Bhat MA, Dar MA, Lone GN et al. Use of pedicled omentum in esophagogastric anastomosis for prevention of anastomotic leak. *Ann Thorac Surg.* 2006 Nov;82(5):1857-62.
21. van der Schaaf M, Lagergren J, Lagergren P. Persisting symptoms after intrathoracic anastomotic leak following oesophagectomy for cancer. *Br J Surg.* 2012 Jan;99(1):95-9. doi: 10.1002/bjs.7750.
22. Berkelmans GH, Kouwenhoven EA, Smeets BJ et al. Diagnostic value of drain amylase for detecting intrathoracic leakage after esophagectomy. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 14;21(30):9118-25. doi: 10.3748/wjg.v21.i30.9118.
23. Kassis ES, Kosinski AS, Ross P Jr et al. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann Thorac Surg.* 2013 Dec;96(6):1919-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.119.
24. Fuchs HF, Harnsberger CR, Broderick RC et al. Mortality after esophagectomy is heavily impacted by center volume: retrospective analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Surg Endosc.* 2017 Jun;31(6):2491-2497. doi: 10.1007/s00464-016-5251-9.
25. Fuchs HF, Harnsberger CR, Broderick RC et al. Simple preoperative risk scale accurately predicts perioperative mortality following esophagectomy for malignancy. *Dis Esophagus.* 2017 Jan 1;30(1):1-6. doi: 10.1111/dote.12451

26. Metzger R, Bollschweiler E., Vallböhmer D et al. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Dis. Esophagus*. 2004;17(4):310-4.
27. Hölscher AH, Metzger R, Brabender J et al. High-volume centers--effect of case load on outcome in cancer surgery. *Onkologie*. 2004 Aug;27(4):412-6.
28. Coupland VH, Lagergren J, Lüchtenborg M et al. Hospital volume, proportion resected and mortality from oesophageal and gastric cancer: a population-based study in England, 2004-2008. *Gut*. 2013 Jul;62(7):961-6. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303008.
29. Brusselaers N, Mattsson F, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014 Sep;63(9):1393-400. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306074.
30. Reames BN, Ghaferi AA, Birkmeyer JD et al. Hospital volume and operative mortality in the modern era. *Ann Surg*. 2014 Aug;260(2):244-51. doi: 10.1097/SLA.0000000000000375.
31. Biboulet P, Aubas P, Dubourdiou J et al. Fatal and non fatal cardiac arrests related to anesthesia. *Can J Anaesth*. 2001 Apr;48(4):326-32.
32. Fitz-Henry J. The ASA classification and peri-operative risk. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011 Apr;93(3):185-7. doi: 10.1308/rcsann.2011.93.3.185a.
33. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK et al. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg*. 2015 Jun;18:184-90. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.04.079.
34. Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A. ASA classification: Transition in the course of time and depiction in the literature. *Anaesthesist*. 2017 Jan;66(1):5-10. doi: 10.1007/s00101-016-0246-4.
35. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
36. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG et al. Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI). *Anaesthesist*. 2010 Apr;59(4):347-70. doi: 10.1007/s00101-010-1719-5.
37. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55.

38. Hoeboer SH, Groeneveld AB, Engels N et al. Rising C-reactive protein and procalcitonin levels precede early complications after esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2015 Apr;19(4):613-24. doi: 10.1007/s11605-015-2745-z.
39. Findlay JM, Tilson RC, Harikrishnan A. Attempted validation of the NUn score and inflammatory markers as predictors of esophageal anastomotic leak and major complications. *Dis Esophagus.* 2015 Oct;28(7):626-33. doi: 10.1111/dote.12244.
40. Page R, Asmat A, McShane J et al. Routine endoscopy to detect anastomotic leakage after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2013 Jan;95(1):292-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.09.048.
41. Strauss C, Mal F, Perniceni T et al. Computed tomography versus water-soluble contrast swallow in the detection of intrathoracic anastomotic leak complicating esophagogastrectomy (Ivor Lewis): a prospective study in 97 patients. *Ann Surg.* 2010 Apr;251(4):647-51. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c1aeb8.
42. Schaible A, Ulrich A, Hinz U et al. Role of endoscopy to predict a leak after esophagectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2016 Sep;401(6):805-12. doi: 10.1007/s00423-016-1486-0.
43. Hölscher AH, Fetzner UK, Bludau M et al. Complications and management of complications in oesophageal surgery. *Zentralbl Chir.* 2011 Jun;136(3):213-23. doi: 10.1055/s-0030-1262752
44. Kauer WK, Stein HJ, Dittler HJ et al. Stent implantation as a treatment option in patients with thoracic anastomotic leaks after esophagectomy. *Surg Endosc.* 2008 Jan;22(1):50-3.
45. Griffin SM, Lamb PJ, Dresner SM et al. Diagnosis and management of a mediastinal leak following radical oesophagectomy. *Br J Surg.* 2001 Oct;88(10):1346-51.
46. Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Risk analysis in esophageal surgery. *Recent Results Cancer Res.* 2000;155:89-96.
47. Sarli D, Bona D, Abraham M. Conservative and surgical treatment of esophago-gastric anastomotic leaks. *Ann Ital Chir.* 2006 Sep-Oct;77(5):391-6.
48. Grottl H, Horbach T. Endoscopic treatment of anastomosis insufficiency and perforation in the esophagus with fibrin glue. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1996;113:753-4.
49. Pross M, Ridwelski K, Mankte R et al. Esophageal perforation: is minimally invasive treatment possible? *Endoscopy.* 2000 Aug;32(8):S48.
50. Mennigen R, Colombo-Benkmann M, Senninger N et al. Endoscopic closure of postoperative gastrointestinal leakages and fistulas with the Over-the-Scope Clip

- (OTSC). *J Gastrointest Surg.* 2013 Jun;17(6):1058-65. doi: 10.1007/s11605-013-2156-y.
51. Pohl J, Borgulya M, Lorenz D et al. Endoscopic closure of postoperative esophageal leaks with a novel over-the-scope clip system. *Endoscopy.* 2010 Sep;42(9):757-9. doi: 10.1055/s-0030-1255634.
  52. Wedemeyer J, Schneider A, Manns MP et al. Endoscopic vacuum-assisted closure of upper intestinal anastomotic leaks. *Gastrointest Endosc.* 2008 Apr;67(4):708-11. doi: 10.1016/j.gie.2007.10.064.
  53. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205-13.
  54. Grund KE, Storek D, Becker HD. Highly flexible self-expanding meshed metal stents for palliation of malignant esophagogastric obstruction. *Endoscopy.* 1995 Sep;27(7):486-94.
  55. Raymond DP, Seder CW, Wright CD et al. Predictors of Major Morbidity or Mortality After Resection for Esophageal Cancer: A Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database Risk Adjustment Model. *Ann Thorac Surg.* 2016 Jul;102(1):207-14. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.055.
  56. Wolf MC, Stahl M, Krause BJ et al. Curative treatment of oesophageal carcinoma: current options and future developments. *Radiat Oncol.* 2011 May 26;6:55. doi: 10.1186/1748-717X-6-55.
  57. Hartwig W, Strobel O, Lordick F et al. [Multimodal therapy of esophageal cancer]. *Z Gastroenterol.* 2008 Oct;46(10):1207-13. doi: 10.1055/s-2008-1027466.
  58. Harustiak T, Pazdro A, Snajdauf M et al. Anastomotic leak and stricture after hand-sewn versus linear-stapled intrathoracic oesophagogastric anastomosis: single-centre analysis of 415 oesophagectomies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Jun;49(6):1650-9. doi: 10.1093/ejcts/ezv395.
  59. [https://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmmedia/EINRICHTUNGEN/Zentren/Tumorzentrum/PDF\\_Archiv/ZGO\\_Flyer.pdf](https://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmmedia/EINRICHTUNGEN/Zentren/Tumorzentrum/PDF_Archiv/ZGO_Flyer.pdf)
  60. Adolf J, Frehner W, Sterk P. et al. Thoracoscopically assisted en bloc esophagectomy *Chirurg.* 2009 Sep;80(9):848-53. doi: 10.1007/s00104-009-1673-4.
  61. Runkel N, Walz M, Ketelhut M. Abdominothoracic esophageal resection according to Ivor Lewis with intrathoracic anastomosis : standardized totally minimally invasive technique. *Chirurg.* 2015 May;86(5):468-75. doi: 10.1007/s00104-014-2786-y.
  62. Levy RM, Wizorek J, Shende M et al. Laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy. *Adv Surg.* 2010;44:101-16.

63. Ramage L, Deguara J, Davies A et al. Gastric tube necrosis following minimally invasive oesophagectomy is a learning curve issue. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013 Jul;95(5):329-34. doi: 10.1308/003588413X13629960045751.
64. van Boeckel PG, Sijbring A, Vleggaar FP et al. Systematic review: temporary stent placement for benign rupture or anastomotic leak of the oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jun;33(12):1292-301. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04663.x
65. Dasari BV, Neely D, Kennedy A et al. The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations. *Ann Surg*. 2014 May;259(5):852-60. doi: 10.1097/SLA.0000000000000564.
66. Sarli D, Bona D, Abraham M. Conservative and surgical treatment of esophago-gastric anastomotic leaks. *Ann Ital Chir*. 2006 Sep-Oct;77(5):391-6.
67. Groitl H, Horbach T. Endoscopic treatment of anastomosis insufficiency and perforation in the esophagus with fibrin glue. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1996;113:753-4.
68. Pross M, Ridwelski K, Mankte R et al. Esophageal perforation: is minimally invasive treatment possible? *Endoscopy*. 2000 Aug;32(8):S48.
69. Schaheen L, Blackmon SH, Nason KS. Optimal approach to the management of intrathoracic esophageal leak following esophagectomy: a systematic review. *Am J Surg*. 2014 Oct;208(4):536-43. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.05.011.
70. Kuehn F, Loske G, Schiffmann et al. Endoscopic vacuum therapy for various defects of the upper gastrointestinal tract. *Surg Endosc*. 2017 Dec;31(12):3449–3458. doi: 10.1007/s00464-016-5404-x.
71. Schorsch T, Müller C, Loske G. Endoscopic vacuum therapy of perforations and anastomotic insufficiency of the esophagus. *Chirurg*. 2014 Dec;85(12):1081-93. doi: 10.1007/s00104-014-2764-4.
72. Schniewind B, Schafmayer C, Voehrs G et al. Endoscopic endoluminal vacuum therapy is superior to other regimens in managing anastomotic leakage after esophagectomy: a comparative retrospective study. *Surg Endosc*. 2013 Oct;27(10):3883-90. doi: 10.1007/s00464-013-2998-0.
73. Brangewitz M, Voigtländer T, Helfritz FA et al. Endoscopic closure of esophageal intrathoracic leaks: stent versus endoscopic vacuum-assisted closure, a retrospective analysis. *Endoscopy*. 2013 Jun;45(6):433-8. doi: 10.1055/s-0032-1326435.
74. Loske G, Schorsch T, Müller CT. Prevention of reflux after esophagectomy with endoscopic negative pressure therapy using a new double-lumen open-pore film

- drainage with an intestinal feeding tube. *Endoscopy*. 2017 Dec;49(12):E294-E295. doi: 10.1055/s-0043-118211.
75. [www.g-drg.de](http://www.g-drg.de)
76. Weledji EP, Verla V. Failure to rescue patients from early critical complications of oesophagogastric cancer surgery. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016 Mar 2;7:34-41. doi: 10.1016/j.amsu.2016.02.027.
77. Karl RC, Schreiber R, Boulware D et al. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastric resection. *Ann Surg*. 2000 May;231(5):635-43.
78. Tsujimoto H, Ono S, Takahata R et al. Systemic inflammatory response syndrome as a predictor of anastomotic leakage after esophagectomy. *Surg Today*. 2012 Jan;42(2):141-6. doi: 10.1007/s00595-011-0049-9.
79. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2004; Jul;53(7):925-930.
80. Bailey SH, Bull DA, Harpole DH et al. Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jan;75(1):217-22. doi:10.1016/S0003-4975(02)04368-0
81. Reynolds JV, Ravi N, Hollywood D et al. Neoadjuvant chemoradiation may increase the risk of respiratory complications and sepsis after transthoracic esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Sep;132(3):549-55. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.05.015
82. Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA et al. Pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2002 Mar;73(3):922-6.
83. Kuehn F, Loske G, Schiffmann L et al. Endoscopic vacuum therapy for various defects of the upper gastrointestinal tract. *Surg Endosc*. 2017 Jan 11. doi: 10.1007/s00464-016-5404-x.
84. Mennigen R, Senninger N, Laukoetter MG. Endoscopic vacuum therapy of esophageal anastomotic leakage. *Gastrointest Endosc*. 2015 Aug;82(2):397. doi: 10.1016/j.gie.2015.02.027.
85. Hwang JJ, Jeong YS, Park YS et al. Comparison of endoscopic vacuum therapy and endoscopic stent implantation with self-expandable metal stent in treating postsurgical gastroesophageal leakage. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(16):e3416. doi: 10.1097/MD.00000000000003416.
86. Giuli R, Gignoux M. Treatment of carcinoma of the esophagus: retrospective study of 2,400 patients. *Ann Surg*. 1980;192(1):44-52.

87. Hankins JR, Attar S, Coughlin TR Jr et al. Carcinoma of the esophagus: a comparison of the results of transhiatal versus transthoracic resection. *Ann Thorac Surg.* 1989;47:700–5.
88. Shahian DM, Neptune WB, Ellis FH et al. Transthoracic versus extrathoracic esophagectomy: mortality morbidity, and long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 1986;41(3):237–46.
89. Moon MR, Schulte WJ, Haasler GB et al. Transhiatal and transthoracic esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus. *Arch Surg.* 1992;127:951–5.
90. Patil PK, Patel SG, Mistry RC et al. Cancer of the esophagus: esophagogastric anastomotic leak - a retrospective study of predisposing factors. *J Surg Oncol.* 1992;49:163–7.
91. Neagoe RM, Sala D, Voidazan S et al. Transthoracic versus Transhiatal esophagectomy: a permanent dilemma. our 15-year experience. *Chirurgia (Bucur).* 2013;108(6):780–7

VII. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Tübingen 09.03.2018

Die Arbeit wurde in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Königsrainer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit der interdisziplinären Endoskopie-Einheit der Universitätsklinik.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

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

Dörte Wichmann

## VIII. Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1 Kurzfassungen der Definitionen der T-, N- und M-Kategorien bei Tumoren des Ösophagus, des gastroösophagealen Übergangs und des Magens <sup>10</sup> .....	S. 8
Tab. 1.2 Klassifikationen von intrathorakalen Anastomoseninsuffizienzen nach Autor und Jahr.....	S.10
Tab. 1.3 CAES Klassifikation Insuffizienz nach Ösophagusresektion und stadiengerechte Therapiealgorithmen.....	S.11
Tab 1.4 aktuelle ASA-Klassifikation mit Definition und Beispielen <sup>34</sup> .....	S.15
Tab. 1.5 Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien <sup>37</sup> .....	S.17
Tab 1.6 Klassifikation nach Clavien-Dindo <sup>53</sup> .....	S.23
Tab. 3.1 Ösophagektomie / Gastrektomie bedingende Grunderkrankung der Patienten 01/2005 – 12/2016 .....	S.31
Tab. 3.2 Stationäre Behandlungsdauer von Patienten ohne ITAI nach Jahren ..	S. 32
Tab. 3.3 Postoperative Laborwerte Tag 1-4 (Mittelwerte, Maximum und Minimum in Klammern) mit der Anzahl (n) der jeweils durchgeführten Untersuchungen (Prozent in Klammern) .....	S. 33
Tab. 3.4 Patientencharakteristika der 3 verstorbenen Patienten ohne ITAI .....	S. 36
Tab. 3.5 OP-bedingende Grunderkrankung bei Patienten mit ITAI 01/2005-12/2016 .....	S.37
Tab. 3.6 Eingriffe und Anastomosen-Techniken bei Patienten mit ITAI .....	S. 37
Tab. 3.7 Stationäre Behandlungsdauer von Patienten mit ITAI nach Jahren.....	S.38
Tab. 3.8 Patientenbezogene Aufstellung der Neoadjuvanz nach histologischem Befund .....	S.39
Tab. 3.9 Klinischer Befund bei V.a. ITAI .....	S.41
Tab. 3.10 Patientenbezogene Laborparameter (Leukozytenzahl, CRP und PCT) an den postoperativen Tagen 1, 2, 3, 4 sowie am Tag der Erstdiagnose der ITAI .....	S.42
Tab. 3.11 Postoperative Laborwerte Tag 1-4 (Mittelwerte, Maximum und Minimum in Klammern) mit der Anzahl der jeweils durchgeführten Untersuchungen n (Prozent in Klammern) .....	S.44
Tab 3.12 Patienteneinteilung anhand der CAES-Klassifikation für ITAI .....	S. 47
Tab. 3.13 Charakteristika der Patienten Nr. 2 und 6 mit primär konservativem Vorgehen bei ITAI .....	S. 49

---

Tab. 3.14 Charakteristika der Patienten Nr. 16 und 19 mit primär konservativem Vorgehen bei Nachweis einer ITAI .....	S.51
Tab. 3.15 Charakteristika der Patienten Nr. 3, 4 und 5 mit primärer Stentversorgung bei ITAI .....	S.53
Tab 3.16 Charakteristika der Patienten Nr. 7-9 mit primärer Stentversorgung bei ITAI .....	S.56
Tab. 3.17 Charakteristika der Patienten Nr. 10, 11 und 13 mit primärer Stentversorgung bei ITAI .....	S.58
Tab. 3.18 Charakteristika der Patienten Nr. 15-17 mit primärer Stentversorgung bei ITAI .....	S.60
Tab. 3.19 Charakteristika der Patienten Nr. 21-23 mit primärer Stentversorgung bei ITAI .....	S.62
Tab 3.20 Charakteristika der Patienten Nr. 12 und 18 mit primärer EVT bei ITAI	S.65
Tab.3.21 Charakteristika der Patienten Nr. 20 und 24 mit primärer EVT bei ITAI	S.67
Tab. 3.22 Häufigkeiten der aufgetretenen Komplikationen während der endoskopischen Therapie der ITAI .....	S.69
Tab. 3.23 Vergleich zwischen Patienten mit und ohne ITAI nach Ösophagusresektionen im Zeitraum 2005-2016 bezüglich demographischer, patientenbezogener und laborchemischer Parameter .....	S.71

## IX. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: CT-morphologische Befunde bei vorliegender Anastomosen-Insuffizienz mit ausgedehntem Pleuraerguss linksseitig, eingeschlossenen Luftfiguren und einliegender Drainage über die Anastomose .....	S.19
Abb. 2: Endoskopisches Bild einer Anastomosen-Insuffizienz a) CAES Typ I und b) CAES Typ IIb .....	S.19
Abb. 3: Schematische Darstellung einer a) endoluminalen und einer b) intrakavitären Vakuumtherapie .....	S.22
Abb.4 : Schematische Darstellung einer Stent-Therapie mit externer Drainage	S.23
Abb. 5: a) Balkendiagramm Zeitpunkt der Erstdiagnose einer ITAI und b) Balkendiagramm Zeitpunkt Beginn Therapie einer ITAI .....	S.46
Abb. 6: Algorithmus zur Diagnostik und Therapie bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Anastomosen-Insuffizienz .....	S.95

## X. Lebenslauf

Dörte Wichmann, geb. Vorpahl

Persönliche Daten:

Name: Dörte Wichmann  
 Anschrift: Aixier Str. 42, 72072 Tübingen  
 Tel.: 07071-2968143  
 E-Mail: [doerte.wichmann@med.uni-tuebingen.de](mailto:doerte.wichmann@med.uni-tuebingen.de)  
 Geb.: 09.04.1979 in Berlin  
 Privat: Verheiratet, 2 Kinder

Berufliche Laufbahn:

Mai 2014 – aktuell: Fachärztin für Viszeralchirurgie,  
 Interdisziplinäre Endoskopie der  
 Universitätsklinik Tübingen  
 Februar 2014: Hygienebeauftragte Ärztin  
 Mai 2008 – Mai 2014: Assistenzärztin an der Klinik für Allgemein-,  
 Viszeral- und Transplantationschirurgie bei  
 Herrn Prof. Dr. Königsrainer  
 April 2008: Zusatzbezeichnung Notfallmedizin  
 Mai 2006 – Mai 2008: Assistenzärztin an der Klinik für Chirurgie der  
 Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus  
 Lübeck, bei Herrn Prof. Dr. Bruch

Ausbildung:

September 1999 - April 2006: Studium Humanmedizin an der  
 Medizinischen Universität Lübeck  
 3. Staatsexamen, Vollapprobation  
 September 1991– Juli 1999: Abitur an der Kienberg- Oberschule  
 Berlin

## Danksagung

Herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Königsrainer für die freundliche Überlassung dieses spannenden Themas und die immerwährende Hilfsbereitschaft und aktive Unterstützung.

Meinem Mann Hendrik und unseren beiden Kindern danke ich für Alles.