

**Aus der Medizinischen Klinik der Sana Klinik Biberach**

Chefarzt: Prof. Dr. med. C. von Tirpitz

**Auswertung von Komplikationen und Risikofaktoren bei  
endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikografien  
(ERCP) der Jahre 2010 bis 2014 am Krankenhaus Biberach**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der  
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

**Andreas Gölz**

aus Aalen

2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Tirpitz  
2. Berichterstatter: PD Dr. med. Andreas Schwarz  
Tag der Promotion: 15.11.2018

*Meinen Eltern gewidmet*

## Inhalt

Abkürzungsverzeichnis .....	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Definition der ERCP .....	2
1.2 Vorgehen.....	2
1.3 Sedierung.....	4
1.4 Indikationen.....	5
1.5 Komplikationen.....	6
1.6 Ziele dieser Arbeit .....	10
2. Material und Methoden .....	12
2.1 Studienaufbau .....	12
2.2 Patientenkollektiv .....	12
2.3 Erfasste Daten .....	13
2.4 Definition der Komplikationen.....	15
2.5 Statistische Analysen .....	16
3. Ergebnisse.....	17
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs .....	17
3.2 Anatomische Verhältnisse.....	17
3.3 Indikationsstellung.....	18
3.4 Vordiagnostik .....	20
3.5 Ergebnisse der ERCP .....	23
3.6 Untersucheranzahl .....	28
3.7 Interventionen .....	29
3.8 Anästhesie .....	32
3.9 Komplikationen.....	34
4. Diskussion .....	48
4.1. Allgemeine Patientencharakterisierung .....	48
4.2. Komplikationsraten.....	49
4.3. Die Rolle einer suffizienten Vordiagnostik vor ERCP .....	58
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick .....	59
5. Zusammenfassung .....	61
6. Literaturverzeichnis .....	63
Danksagung .....	69

Lebenslauf..... 70

## Abkürzungsverzeichnis

AP	alkalische Phosphatase
BMI	Body-Mass-Index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CCE	Cholezystektomie
CDL	Choledocholithiasis
CT	Computertomografie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DHC	Ductus hepatocholedochus
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EPT	endoskopische Papillotomie
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
EUS	endoskopischer Ultraschall
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
Hb	Hämoglobin
IPMN	intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
i.S.	im Serum
KM	Kontrastmittel
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT	Magnetresonanztomografie

n	Fallzahl
NAPS	nurse-administered propofol sedation
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OBS	Oberbauchsonografie
o.p.B.	ohne pathologischen Befund
PEP	Post-ERCP-Pankreatitis
PTC	Perkutane transhepatische Cholangiografie
V.a.	Verdacht auf
VU	Voruntersuchung
Z.n.	Zustand nach

## 1. Einleitung

Seit Einführung der endoskopisch retrograden Darstellung von Gallenwegen und Pankreasgang mittels Kontrastmittel durch McCune 1968 [48] und der therapeutischen Erweiterung der Untersuchung durch die endoskopische Sphinkterotomie 1974 durch Kawai in Japan sowie Classen und Demling in Erlangen [18,38] hat sich die ERCP fest etabliert in der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des Pankreas und der Gallenwege. Aufgrund der hohen Anforderungen an die Expertise des Untersuchers, ihres technischen Anspruchs und ihrer Vielfältigkeit gilt sie bis heute als „Königdisziplin“ der gastroenterologischen Endoskopie [39]. Dabei vollzog sich in den vergangenen fast fünf Jahrzehnten eine Entwicklung vom primär diagnostischen hin zu einem mittlerweile fast ausschließlich therapeutischen angewendeten Eingriff [1]. Gründe hierfür sind vor allem die Entwicklung und breite Verfügbarkeit weniger invasiver und komplikationsbehafteter diagnostischer Methoden, allen voran die Endosonografie und die MRCP [47,49]. Die ERCP bleibt aber unentbehrlich durch ihre interventionellen Möglichkeiten wie der Konkremententfernung aus Gallenwegen und Pankreasgang, der endoskopischen Papillotomie oder der Überbrückung benignen und malignen Stenosen beider Gangsysteme durch Stents.

Trotz jahrzehntelanger klinischer Erfahrung, eines hohen technischen Standards und strenger Richtlinien bleibt die ERCP ein invasiver Eingriff mit einem nicht unerheblichen Komplikationsrisiko, welcher vor allem einer strengen Indikationsstellung und eines in der Methode gut ausgebildeten und erfahrenen Untersuchers bedarf [2]. Relativ häufige und gefürchtete Komplikationen stellen Perforationen, Blutungen, Cholangitis und vor allem die Post-ERCP-Pankreatitis dar. Klinische Studien befassen sich regelmäßig mit der Identifikation von patienten- und methodenabhängigen Risikofaktoren ERCP-assoziierter Komplikationen, neue Ansätze der Prävention wurden implementiert [26]. In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine solche Analyse retrospektiv am Patientengut der Medizinischen Klinik am Krankenhaus Biberach durchgeführt.

## **1.1 Definition der ERCP**

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) ist eine Darstellung des ableitenden Gallen- und Pankreasgangsystems mithilfe eines röntgendichten Kontrastmittels, welches im Rahmen einer Duodenoskopie durch ein Seitblickendoskop über die Papilla duodeni major retrograd eingebracht wird. Werden nur die Gallenwege mit Kontrastmittel gefüllt und dargestellt, spricht man im engeren Sinn von einer endoskopisch retrograden Cholangiografie (ERC), bei Darstellung ausschließlich des Pankreasganges und seiner Seitenäste von einer endoskopisch retrograden Pankreatikografie (ERP). Obwohl zur Prävention der Post-ERCP-Pankreatitis eine Pankreasgangdarstellung heute möglichst vermieden wird [26], hat sich als Überbegriff der Untersuchung die Bezeichnung ERCP im internationalen Schrifttum und im klinischen Alltag gehalten.

Neben der rein diagnostischen Möglichkeit einer Gangdarstellung bietet der Eingriff auch therapeutische Interventionsmöglichkeiten wie die endoskopischen Papillotomie (EPT), die Entfernung von Gallenwegs- und Pankreasgangkonkrementen mithilfe von Ballonkatheter und Dormiakorb, die Zerkleinerung von Steinen durch Lithotripsie oder die Einbringung von Stents zur Sicherung des Sekretabflusses bei obstruktiven Prozessen. Außerdem ist mittels Bürstenzytologie und Biopsieentnahme die Gewinnung von Gewebeproben zur histologischen Untersuchung möglich.

## **1.2 Vorgehen**

Das Seitblick-Endoskop wird beim sedierten Patienten in Bauch- oder Linksseitenlage oral eingeführt. Nach Passage des Magens mit Pylorus wird die Papilla duodeni major im Duodenum aufgesucht. Anschließend erfolgt die Sondierung der Papille mit einem Kontrastmittelkatheter oder ggf. direkt mit dem Papillotom. Die selektive Kanülierung des gewünschten Gangsystems erfolgt durch Vorschieben der Katheterspitze in einem bestimmten Winkel, dabei gelingt die Kanülierung des Pankreasganges aufgrund anatomischer Verhältnisse einfacher als die des Ductus choledochus [45]. Gelingt die primäre Sondierung der Papille nicht, kann zunächst ein Führungsdraht vorgeschoben werden. Diese Maßnahme erhöht vor allem bei nativer Papille die Chance auf eine primäre Intubation und reduziert das Risiko einer Post-ERCP-Pankreatitis [15,60]. In

seltenen Fällen gelingt die Sondierung der Papille nur nach einem Vorschnitt mit einem Precut-Papillotom oder Nadelmesser.

Bei gegebener Indikation erfolgt die Durchführung einer Standard-Papillotomie. Nach Intubation der Papille wird an der Seite des Papillotoms ein Stahldraht aufgespannt, durch Stromapplikation wird anschließend das Papillendach durchtrennt. Im Unterschied dazu wird beim Precut-Papillotom die Spitze auf den Papillenporus nur aufgesetzt um das Papillendach zu eröffnen, der Schneidedraht reicht hier bis zum distalen Ende des Papillotoms. Beim Nadelmesser befindet sich am Ende des Katheters ein ausfahrbarer Diathermiedraht, mit dem der Schnitt ausgeführt wird [25].

Zur Extraktion von Konkrementen im Pankreas- oder Gallengang werden Ballonkatheter und sogenannte Dormiakörbe eingesetzt. Ersterer wird proximal des zu entfernenden Steines platziert, gefüllt und langsam mit dem Stein zurückgezogen. Mit dem Dormiakorb können Konkremente direkt gegriffen und entfernt werden. Zusätzlich besteht bei großen Steinen die Möglichkeit einer Zerkleinerung mittels mechanischer Lithotripsie oder Laser-Lithotripsie.

Bei obstruktiven Prozessen besteht für beide Gangsysteme die Möglichkeit einer Stenteinlage zur Gewährleistung eines suffizienten Sekretabflusses. Man unterscheidet Plastikstents, die mindestens alle drei Monate gewechselt oder entfernt werden müssen und Metallstents, die dauerhaft belassen werden können und in der Regel einwachsen. Ihre Indikation sind vor allem maligne Erkrankungen des biliopankreatischen Systems. Bei speziellen Indikationen ist außerdem die Einbringung einer nasobiliären Sonde möglich.

Nach Beendigung der Untersuchung sollte möglichst eine stationäre Überwachung erfolgen, bei komplizierten Eingriffen oder einem langsamen Abklingen der Sedierung ggf. unter Monitorkontrolle. Bei niedrigem individuellem Risikoprofil des Patienten und unkomplizierter Untersuchung kann eine ERCP auch im ambulanten Rahmen erfolgen [36].

### 1.3 Sedierung

Die ERCP sollte grundsätzlich unter Sedierung vorgenommen werden. Dies trägt neben der Akzeptanz beim Patienten auch maßgeblich zur Untersuchungsqualität für den ausführenden Endoskopiker bei. An technischen Überwachungsmaßnahmen werden in der 2014 aktualisierten S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ eine Pulsoxymetrie und eine automatische Blutdruckmessung gefordert, bei kardial vorerkrankten Patienten außerdem eine EKG-Ableitung. An personellen Voraussetzungen sind zur Durchführung einer ERCP mindestens drei Personen nötig: neben dem untersuchenden Arzt und seiner direkten Assistenz eine dritte, darin geschulte und erfahrene Person, die ausschließlich für die Sedierung und Überwachung des Patienten zuständig ist. Bei Risikopatienten und erwartet schwieriger Untersuchung soll ein zweiter Arzt die Durchführung und Überwachung der Sedierungsmaßnahmen übernehmen [24,52]. Als eingesetzte Substanz hat sich vor allem Propofol als Monotherapie oder in Kombination mit einem Benzodiazepin (Midazolam, Diazepam) durchgesetzt. Vorteile von Propofol sind ein schneller Wirkungseintritt und eine rasche Erholung des Patienten bei guter Patienten- und Untersucherzufriedenheit [37,55]. Am Häufigsten erfolgt die Sedierung mit Propofol in Form einer intermittierenden intravenösen Bolusapplikation: nach Einleitung mit einem initial verabreichten, gewichtsadaptierten Bolus erfolgt die repetitive Applikation kleinerer Boli (10 – 20mg) zur Aufrechterhaltung bis zum Untersuchungsende.

Die Hauptnebenwirkungen einer Sedierung mit Propofol sind ein Abfall der Sauerstoffsättigung und das Auftreten einer arteriellen Hypotonie. In einer retrospektiven Analyse von 6547 endoskopischen Eingriffen unter Propofol traten in 1,4% der Fälle Anästhesie-assoziierte Komplikationen auf: bei 0,9% der Patienten kam es zu einem Sättigungsabfall unter 85%, 0,7% erlitten einen Blutdruckabfall unter 90 mmHg (systolisch) [64]. In einer randomisierten, kontrollierten Studie kam es unter intermittierender Bolusapplikation von Propofol und Einleitung der Sedierung mit Midazolam unter 50 Patienten in 8% der Fälle zu einem Sättigungsabfall unter 90% und in 4% zu einem systolischen Blutdruckabfall unter 90 mmHg [51].

## 1.4 Indikationen

Zur Vermeidung von Komplikationen der ERCP sind neben prozeduralen Faktoren (z.B. atraumatische Kanülierung, Vermeidung der Pankreasgangdarstellung) vor allem eine strenge Indikationsstellung und Patientenselektion ausschlaggebend [5,22,23]. Eine wichtige Rolle spielt dabei eine suffiziente Vordiagnostik durch weniger invasive bildgebende Verfahren wie die Endosonografie und MRCP. In der Regel ergibt sich die Indikation zur ERCP durch eine Kombination von klinischer Symptomatik, laborchemischen Befunden und den Ergebnissen bildgebender Voruntersuchungen. Derzeit bestehen folgende Indikationen zur ERCP [1,11,58] :

- Indikationen bei Gallenwegserkrankungen:
  - Choledocholithiasis
  - Cholangiozelluläres Karzinom
  - Papillenkarcinom
  - Stenose durch Lymphom / Metastasen anderer Tumoren
  - benigne Gallengangstenosen (z.B. Papillensklerose, sklerosierende Cholangitis, entzündlich / narbig bedingte Stenose, Papillenadenom, Echinokokkose)
  - Cholestase / Verschlussikterus unklarer Ätiologie
  - akute Cholangitis
  - Gallengangsleckagen
  - Sphinkter Oddi-Dysfunktion
- Indikationen bei Pankreaserkrankungen:
  - Pankreastumoren
  - rezidivierende akute Pankreatitis (autoimmun, Mikrolithiasis, Pankreas divisum / anulare)
  - chronische Pankreatitis (Steine, Strikturen, Pseudozysten)
  - Pankreasgangleckagen (traumatisch, iatrogen, nach akuten Pankreatitiden)
- Indikationen zur erweiterten endoskopischen Diagnostik:
  - Gewinnung von Gewebeproben (Bürstenzytologie / Biopsie)
  - Papillenmanometrie
  - Cholangio-/Pankreatoskopie

- intraduktale Sonografie

Die Indikation einer frühen ERCP bei akuter biliärer Pankreatitis wird kontrovers diskutiert [6,30]. Weitgehend Einigkeit besteht darin, dass Patienten mit vorhersehbar schwerem Verlauf, begleitender Cholangitis und mit nachgewiesenen persistierenden Konkrementen früh einer ERCP mit EPT zugeführt werden sollten [10]. Ohne Cholangitis und bei erwartetem mildem Verlauf sollte aufgrund möglicher Komplikationen bei geringem Benefit auf die ERCP verzichtet werden. Widersprüchliche Meinungen bestehen bei der Frage, ob bei einem erwartet schweren Verlauf ohne begleitende Cholangitis eine frühe ERCP durchgeführt werden soll. Zur Beantwortung dieser Frage sind weitere randomisierte, kontrollierte Studien wünschenswert [61].

## **1.5 Komplikationen**

Obwohl die ERCP heute als Routineeingriff der gastroenterologischen Endoskopie gilt und breite Anwendung findet, stellt sie dennoch einen invasiven Eingriff mit Komplikationsraten von 5 – 10% dar [33]. Die Angaben in der Literatur unterscheiden sich bezüglich Komplikationsraten teilweise beträchtlich. Gründe hierfür sind vor allem Unterschiede im Studiendesign, der Patientenpopulation, der Indikation und Art des Eingriffes sowie der zugrunde gelegten Definition der Komplikationen [5]. Die häufigsten Komplikationen der ERCP sind die Post-ERCP-Pankreatitis, Blutungen, Perforationen und Cholangitis.

### **1.5.1 Post-ERCP-Pankreatitis**

Die Post-ERCP-Pankreatitis ist die häufigste schwere Komplikation der ERCP, ihre Häufigkeit wird mit 1 – 15% in der Literatur angegeben [32,44,62]. Speziell die Angaben der Häufigkeit dieser Komplikation schwanken in verschiedenen Studien deutlich, was vor allem an unterschiedlichen Definitionen der PEP liegt. Eine transiente Erhöhung von Amylase und Lipase nach ERCP wird in bis zu 75% der Fälle beobachtet, ohne dass eine PEP vorliegt [35]. Dies zeigt, dass die routinemäßige Bestimmung der Pankreasenzyme nach jeder ERCP nicht indiziert ist und zur häufigen Überdiagnose einer Post-ERCP-Pankreatitis führt. Lediglich bei typischer Schmerzsymptomatik und bei Patienten, deren Entlassung noch am

Untersuchungstag geplant ist, sollte laut aktueller Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie (ESGE) zwei bis sechs Stunden nach dem Eingriff eine Kontrolle der Amylase oder Lipase erfolgen. Bei Werten unterhalb des 1,5- (Amylase) bzw. 4-fachen (Lipase) ist die Entwicklung einer Post-ERCP-Pankreatitis sehr unwahrscheinlich und die Entlassung kann bedenkenlos erfolgen [26].

Die häufig angewandte Klassifikation nach Cotton et al. definiert die Post-ERCP-Pankreatitis durch das klinische Bild einer akuten Pankreatitis in Verbindung mit einer mindestens dreifach erhöhten Amylase über einen Zeitraum von 24 Stunden nach der Untersuchung und der Notwendigkeit einer Verlängerung des stationären Aufenthalts um mindestens einen Tag [20]. Legt man diese Definition zugrunde, beträgt die Inzidenz der Pankreatitis nach ERCP ca. 3,5%, davon haben ca. 90% einen leichten oder mittelschweren Verlauf [26].

Als gesicherte patientenbezogene Risikofaktoren gelten eine Sphincter-Oddi-Dysfunktion, weibliches Geschlecht, Z.n. früherer Post-ERCP-Pankreatitis, ein Patientenalter unter 70 Jahre, normwertiges Bilirubin i.S. und das Fehlen einer extrahepatischen Cholestase. Unter den methodenabhängigen Variablen gelten als gesicherte Risikofaktoren: Kanülierungsversuche der Papilla duodeni major >10 Minuten, Pankreasgangdarstellung sowie mehr als eine Pankreasgang-Kanülierung, Precut-Papillotomie und Papillotomie des Pankreasganges, Papillendilatation und eine gescheiterte Steinextraktion bei CDL [26,33]. Die häufig beobachtete Risikoerhöhung für eine PEP nach Precut-Papillotomie ist möglicherweise nicht durch die Methode selbst begründet, sondern durch die zumeist vorausgegangen, gescheiterten Kanülierungsversuche. Eine Entscheidung zur frühen Durchführung eines Precuts bei schwieriger Sondierung zeigte in einer Meta-Analyse von sechs randomisierten, kontrollierten Studien mit 2,5% eine deutlich geringere PEP-Rate als Eingriffe mit fortgesetzten Kanülierungsversuchen über 10 Minuten und teilweise spät durchgeführtem Precut mit 5,3% [12].

Zur Prävention der Post-ERCP-Pankreatitis spielen neben adäquater Patientenselektion und Indikationsstellung sowie der Vermeidung der oben genannten methodenabhängigen Risikofaktoren auch medikamentöse Ansätze eine Rolle. Der präventive Effekt rektal verabreichter NSAR ist gut belegt. In einer

randomisierten, placebokontrollierten Studie an Hochrisikopatienten entwickelte sich eine Post-ERCP-Pankreatitis in 9,2% in der Indomethacin-Gruppe und in 16,9% in der Placebo-Gruppe [27]. Sowohl amerikanische als auch europäische Fachgesellschaften empfehlen mittlerweile die rektale Applikation von 100mg Diclofenac oder Indomethacin unmittelbar vor oder nach der ERCP bei allen Patienten ohne Kontraindikation [5,26]. Obwohl in einigen Studien Hinweise auf effektive Verringerung der PEP-Rate bei besonderen Risikokonstellationen gefunden wurden [9,13,66], besteht derzeit keine generelle Empfehlung für Somatostatin, Octreotid sowie für Nitroglycerin. Erstere können in speziellen Situationen indiziert sein, bei letzterem überwiegen die Nebenwirkungen den Nutzen. Außerdem besteht eine Empfehlung für die Einlage eines 5-F Pankreasstent bei Untersuchungen mit hoher Risikokonstellation für eine PEP. Es konnte sowohl eine Reduktion der Häufigkeit als auch des Schweregrades der Post-ERCP-Pankreatitis gezeigt werden [3,46].

### **1.5.2 Blutung**

Blutungen direkt nach Papillotomie sind mit 10 bis 30% häufig [33], meist handelt es sich dabei um leichte Sickerblutungen, die spontan sistieren. Relevante Blutungen mit klinischen Zeichen wie Teerstuhl und Hämatemesis, einem Hb-Abfall und der Notwendigkeit einer Intervention oder Bluttransfusion treten im Verlauf in bis zu 2% der Fälle auf. Der Zeitraum bis zur Manifestation einer Nachblutung kann dabei bis zu zehn Tage betragen [32]. Anerkannte Risikofaktoren für eine Blutung nach ERCP sind Gerinnungsstörungen und Thrombozytopenie, die Einnahme von Antikoagulantien innerhalb von drei Tagen nach dem Eingriff, eine aktive Cholangitis, die Durchführung einer Precut-Papillotomie und eine geringe Fallzahl des durchführenden Endoskopikers (<1 Papillotomie pro Woche) sowie eine beobachtete Blutung während des Eingriffs. Kein erhöhtes Blutungsrisiko bewirken dagegen die Einnahme von NSAR, eine verlängerte Schnittführung und die Erweiterung einer bestehenden EPT [32,33,42,44].

Laut aktueller S2k-Leitlinie „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ der DGVS wird die ERCP ohne EPT als Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko gewertet, die ERCP mit EPT oder Ballondilatation als Eingriff mit

hohem Blutungsrisiko. Bei ersteren können Thrombozytenaggregationshemmer, Heparine, Vitamin-K-Antagonisten und DOAK weitergeführt werden. Bei letzteren kann ASS weitergeführt werden, ADP-Antagonisten sollten pausiert werden, ebenso niedermolekulare Heparine, Vitamin-K-Antagonisten und DOAK [24]. Die Behandlung einer stattgehabten Blutung ist in den meisten Fällen endoskopisch möglich durch Injektion von Suprarenin, thermische Koagulation oder der Applikation von Metallclips [29]. Versagen endoskopische Verfahren, sollte frühzeitig eine chirurgische Vorstellung des Patienten erfolgen.

### **1.5.3 Perforation**

Die Perforation stellt eine seltene, aber meist schwere Komplikation der ERCP dar und tritt in 0,1 bis 1,1% der Fälle auf [16,44,59,62,63]. Perforationen treten in verschiedener Form auf, häufig sind eine Perforation der Darmwand durch das Endoskop mit konsekutiv freier Luft im Abdomen, eine Perforation im Bereich der Papilla duodeni major durch zu lang geführte EPT mit Ausbildung eines retroperitonealen Emphysems sowie Perforationen bei der Gangsondierung mit dem Führungsdraht. Als Risikofaktoren gelten die Precut-Papillotomie, Z.n. Billroth-II-Resektion, ein beobachtetes Kontrastmittel-Paravasat, Ballondilatation und Spinkter-Oddi-Dyskinesie [28,42].

Bei Fällen eines beobachteten Paravasats handelt es sich häufig um intramurales Kontrastmittel im Bereich des Ductus choledochus, d.h. es liegt keine freie Perforation vor. Eine Überbrückung mittels Stent, klinische Beobachtung und konservative Therapie sind in diesen Fällen oft ausreichend. Bei freien Perforationen des Duodenum ist dagegen in der Regel eine operative Versorgung angezeigt. Entscheidend bei Verdacht auf eine Perforation ist eine frühzeitige radiologische Kontrolle mittels CT oder Röntgenaufnahme des Abdomens im Stehen oder in Linksseitenlage und bei Bestätigung, eine rasche Einleitung geeigneter Therapiemaßnahmen [33].

### **1.5.4 Cholangitis**

Die Rate an Cholangitiden in Folge einer ERCP wird mit 0,6 – 1% angegeben [32,42,44]. Pathophysiologisch liegt eine ascendierende Keimbeseidlung der

Gallenwege zugrunde. Charakterisiert wird die Komplikation durch einen Symptomkomplex aus Fieber  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , Schmerzen im rechten Oberbauch und Ikterus. Als Risikofaktoren einer ERCP-Induzierten Cholangitis gelten eine Stenteinlage in maligne Strukturen, eine Kombination von perkutanem und endoskopischem Eingriff (Rendez-vous-Verfahren von PTC und ERCP) und vor allem ein unzureichender Abfluss von Galle und Kontrastmittel nach der ERCP [32,53]. Eine generelle Antibiotikaprophylaxe in einem unselektionierten Patientengut senkt die Rate an Cholangitiden nicht und wird daher nicht empfohlen [7]. Sie ist jedoch angezeigt, wenn durch die Intervention kein ausreichender Gallenabfluss erreicht werden kann und so lange fortzuführen, bis dieser sichergestellt ist [7,53].

## **1.6 Ziele dieser Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer ausreichend großen Anzahl von ausgewerteten Eingriffen zu analysieren, welcher Zusammenhang zwischen patienten- und untersuchungsabhängigen Risikofaktoren und dem Auftreten von Komplikationen während und nach ERCP-Eingriffen in der Medizinischen Klinik am Krankenhaus Biberach über einen definierten Zeitraum bestand. Im Speziellen sollten folgende Fragen erörtert werden:

1. Wie war das untersuchte Patientengut charakterisiert?
2. Was waren Indikation und Ergebnis der ERCP?
3. Konnten die Ergebnisse der ERCP bereits durch bildgebende Voruntersuchungen richtig diagnostiziert werden und welche Untersuchungsmethode leistete hierzu den besten Beitrag?
4. Welche Maßnahmen wurden während des Eingriffs vorgenommen und wie war der Patient / die Patientin sediert?
5. Welche Komplikationen traten während und nach der ERCP auf?
6. Welches waren relevante patienten- und methodenabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen?
7. Konnte die Rate der Hauptkomplikation Post-ERCP-Pankreatitis durch die periinterventionelle Verabreichung von rektalem Diclofenac verringert werden?

*Peter B. Cotton* proklamierte, dass jeder Endoskopiker die Komplikationsraten seiner Abteilung kennen und dem Patienten als Teil des *informed consent* („*Informierte Einwilligung*“) kommunizieren sollte [21]. Durch einen kritischen Vergleich der Ergebnisse dieser Auswertung mit der aktuellen gastroenterologischen Literatur soll somit ein Beitrag zur Qualitätssicherung der Medizinischen Klinik des Sana Klinikums Biberach geleistet werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studienaufbau**

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv alle endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikografien (ERCP) erfasst und ausgewertet, die in den Jahren 2010 bis 2014 in der Medizinischen Klinik der Kreisklinik Biberach (ab 01.01.2013 Sana Klinikum Biberach) durchgeführt und deren Befunde digital archiviert wurden. Ausgewertet wurden neben digitalisierten auch physisch archivierte Akten dieser Behandlungsfälle bezüglich patienten- und methodenabhängiger Risikofaktoren sowie peri- und postinterventionell aufgetretener Komplikationen. Herangezogen wurden der ärztliche Untersuchungsbefund der ERCP, der Arztbrief mit Anamnese, körperlichem Untersuchungsbefund, Hinweisen zur Indikation, klinischem Verlauf sowie eventueller Komplikationen, des Weiteren die Befunde bildgebender Voruntersuchungen, Laboruntersuchungen sowie die histologischen Befunde bei durchgeführter Bürstenzytologie oder Biopsie. Außerdem, wenn vorliegend, das Überwachungsprotokoll zur Sedierung während der ERCP. Die Daten wurden kodiert in eine hierfür erstellte Microsoft® Excel-Datenmaske eingetragen und anschließend statistisch analysiert. Für die Studie wurde ein Votum der Ethikkommission der Universität Ulm eingeholt.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im angegebenen Untersuchungszeitraum im Krankenhaus Biberach eine ERCP-Untersuchung erhielten und deren Befunde im klinikinternen EDV-System digital archiviert wurden. Die digitale Archivierung der Befunde wurde in der Abteilung ab April 2010 implementiert, der exakte Untersuchungszeitraum der vorliegenden Arbeit ist dementsprechend vom 08.04.2010 bis zum 31.12.2014. Das Kollektiv enthält auch Patienten, die initial in den angeschlossenen Kliniken in Laupheim, Riedlingen und Ochsenhausen aufgenommen wurden und zur Durchführung der ERCP nach Biberach verlegt wurden. Alle vier Kliniken verwenden dasselbe Softwaresystem, die Befunde des digitalen Archivs dieser Kliniken waren frei zugänglich.

Daten zur periinterventionellen Sedierung und der Untersuchungsdauer mussten aus dem handschriftlich geführten Überwachungsprotokoll erhoben werden.

Dieses wird weiterhin nicht digital archiviert, sondern liegt ausschließlich als Original im Klinikarchiv vor. Ein Zugang zum Originalakten-Archiv war nur im Stammhaus Biberach möglich, die Anästhesie-assoziierten Daten wurden deshalb nur in 679 der 917 eingeschlossenen Fälle erhoben und gesondert betrachtet.

### **2.3 Erfasste Daten**

Für die in die Studie eingeschlossenen Fälle wurden folgende Daten erhoben:

- Initialen, Geburtsdatum, Alter und Geschlecht der Patienten, Untersuchungsdatum der ERCP
- Indikationsstellung der ERCP mit folgenden Kriterien:
  - Schmerzen im rechten Oberbauch: Kriterium war eine Erwähnung der Symptomatik vor dem Untersuchungszeitpunkt im körperlichen Untersuchungsbefund oder der Epikrise des Arztbriefes.
  - Laborchemische Cholestase: Kriterium war eine Erhöhung der GGT und/oder der AP um mindestens das Zweifache des Normwertes.
  - Ikterus: Kriterium war eine Erhöhung des Gesamtbilirubins i.S. über 2,0 mg/dl.
  - bildmorphologische Cholestase: Kriterium war ein DHC-Durchmesser  $\geq$  7mm bzw.  $\geq$  10 mm bei Z.n. Cholezystektomie oder der Befund einer intrahepatischen Cholestase in einer bildmorphologischen Voruntersuchung (Abdomen-Sonografie, Endosonografie, CT, MRT).
- Ergebnis der ERCP: Jeder Untersuchung wurde eine Hauptdiagnose zugewiesen. Wurde die Untersuchung ohne Ergebnis abgebrochen, wurde sie als „ERCP frustran“ gewertet.
- Vordiagnostik: die Befunde bildgebender Voruntersuchungen wurden mit dem ERCP-Ergebnis verglichen. Ausgewertet wurden Befunde von Abdomen-Sonografien, Endosonografie, CT und MRT. Mögliche Ausprägungen dieser Auswertung waren:
  - Ergebnis der VU deckt sich mit ERCP-Ergebnis: Das in der ERCP diagnostizierte pathologische Korrelat wurde in der Voruntersuchung klar benannt (z.B.: V.a. Pankreaskarzinom, V.a. CDL).

- in der Voruntersuchung wurde lediglich eine bildmorphologische Cholestase beschrieben ohne Benennung des zugrundeliegenden pathologischen Korrelats.
- Befund der Voruntersuchung widerspricht ERCP-Ergebnis: Die Diagnosen von Voruntersuchung und ERCP widersprechen sich (z.B.: VU: V.a. Tumor, ERCP: CDL; VU: o.p.B., ERCP: Pankreaskarzinom).
- Anatomisch Besonderheiten, die in der ERCP diagnostiziert wurden.
- Untersucheranzahl: die auf dem ärztlichen Untersuchungsbefund dokumentierte Zusammensetzung des Endoskopie-Teams aus ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeitern mit folgenden Ausprägungen:
  - 1 Arzt, 1 Pflegekraft
  - 1 Arzt, 2 Pflegekräfte
  - 1 Arzt, 3 Pflegekräfte
  - 2 Ärzte, 1 Pflegekraft
  - 2 Ärzte, 2 Pflegekräfte
  - keine Angaben zur Untersucheranzahl
- Endoskopische Papillotomie mit folgenden Ausprägungen:
  - Erst-Papillotomie mit Standard-Papillotom
  - Erweiterungs-Papillotomie mit Standard-Papillotom bei Z.n. EPT in früherer ERCP
  - Z.n. EPT in früherer ERCP ohne erneute Erweiterungs-Papillotomie
  - native Papille, weiterhin keine Durchführung einer Standard-Papillotomie
  - Precut-Papillotomie mit Nadelmesser oder Precut-Papillotom
- Gallengang- und Pankreasgangdarstellung
- Bürstenzytologie und Biopsieentnahme: Es erfolgte Erfassung der Durchführung sowie ein Abgleich des histologischen Befundes mit der letztlichen Diagnose des Patienten im Arztbrief. Die Befundung der Präparate erfolgte in der Praxis eines niedergelassenen Pathologen vor Ort, der gescannte Befundbrief war im EDV-System einsehbar.
- Stenteinlage mit folgenden Ausprägungen:
  - Gallengangstent: Plastikstent oder Metallstent
  - Pankreasstent
- Steinextraktion mit folgenden Ausprägungen:
  - Einsatz von Ballonkatheter und/oder Dormiakorb

- Lithotripsie
- Erfolg der Steinextraktion
- Anästhesie-assoziierte Daten mit folgenden Ausprägungen:
  - verabreichte Gesamtmenge an Propofol, Midazolam und Diazepam in Milligramm während der Untersuchung
  - Untersuchungsdauer in Minuten
- Periinterventionelle rektale Verabreichung von 100mg Diclofenac

## **2.4 Definition der Komplikationen**

Komplikationen, die während oder nach dem Eingriff auftraten und diesem eindeutig zuzuordnen sind, wurden wie folgt definiert:

- Periinterventionelle Komplikationen: Komplikationen, die während des Untersuchungsvorganges auftraten und auf dem ärztlichen Untersuchungsbefund dokumentiert wurden. Für anästhesie-assoziierte Komplikationen wurden zusätzlich die handschriftlichen Überwachungsprotokolle ausgewertet.
  - behandlungsbedürftige Blutung: Einschlusskriterium war das Auftreten einer relevante Blutung während der Intervention, die ein therapeutische Handeln, z.B. eine Unterspritzung mit Suprarenin erforderlich machte. Ausgeschlossen wurden leichte, selbstlimitierende Sickerblutungen.
  - Kontrastmittel-Paravasat: eingeschlossen wurden Fälle, bei denen im ärztlichen ERCP-Befund ein beobachtetes Paravasat oder Extravasat von Kontrastmittel dokumentiert wurde.
  - technisch bedingte Komplikationen: eingeschlossen wurden Fälle, bei denen es aufgrund einer technischen Störung der Endoskopieeinheit oder der Durchleuchtungsanlage zu einer Störung des Untersuchungsablaufes oder einem Untersuchungsabbruch gekommen ist.
  - Anästhesie-assoziierte Komplikationen: eingeschlossen wurden Fälle, bei denen auf dem Überwachungsprotokoll unter dem Punkt „Komplikationen“ anästhesie-assoziierte Ereignisse erwähnt waren.
- Postinterventionelle Komplikationen: als solche wurden sämtliche Ereignisse gewertet, die im Zeitraum zwischen Beendigung der Untersuchung und dem

Abschluss des Behandlungsfalles auftraten, im ärztlichen Entlassbrief erwähnt und beschrieben wurden und therapeutische Konsequenzen nach sich zogen.

- Post-ERCP-Pankreatitis: eine PEP wurde definiert durch typische, akut aufgetretene, therapiebedürftige Abdominalschmerzen über mindestens 24 Stunden nach der Intervention in Verbindung mit einer mindestens dreifach erhöhten Lipase i.S.
- Hohlorganperforation: eine gesicherte Perforation wurde definiert durch einen radiologischen oder ggf. intraoperativen Nachweis einer solchen.
- Nachblutung: definiert durch das Auftreten klinischer Blutungszeichen (Hämatemesis, Teerstuhl) sowie einen Hb-Abfall  $\geq 2$  g/dl gegenüber dem letzten Wert vor der Untersuchung.
- Cholangitis: von einer Cholangitis wurde ausgegangen, wenn postinterventionell eine typische Klinik mit Schmerzen im rechten Oberbauch in Verbindung mit Temperaturen  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  auftrat ohne Hinweis auf eine andere, zugrundeliegende Infektion.

## **2.5 Statistische Analysen**

Zur statistischen Analyse der erhobenen Daten kamen die Softwarepakete Microsoft® Excel 2010 und IBM® SPSS 21 für Windows zur Anwendung. Deskriptiv wurden für nominal- und ordinalskalierte Merkmale absolute und relative Häufigkeiten, bei intervallskalierten Merkmalen Mittelwerte mit Standardabweichung, Minima und Maxima berechnet. Der statistische Zusammenhang von Variablen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und dem exakten Fisher-Test untersucht. Ersterer wurde angewendet bei Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen und einer erwarteten Häufigkeit eines Merkmals über fünf, letzterer bei Vierfeldertafeln und einer erwarteten Häufigkeit unter fünf. Die Tests wurden zweiseitig durchgeführt, ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Zur grafischen Veranschaulichung einzelner Aspekte wurden Balken-, Kreis- und Punktwolkendiagramme mit Microsoft® Excel 2010 erstellt.

### 3. Ergebnisse

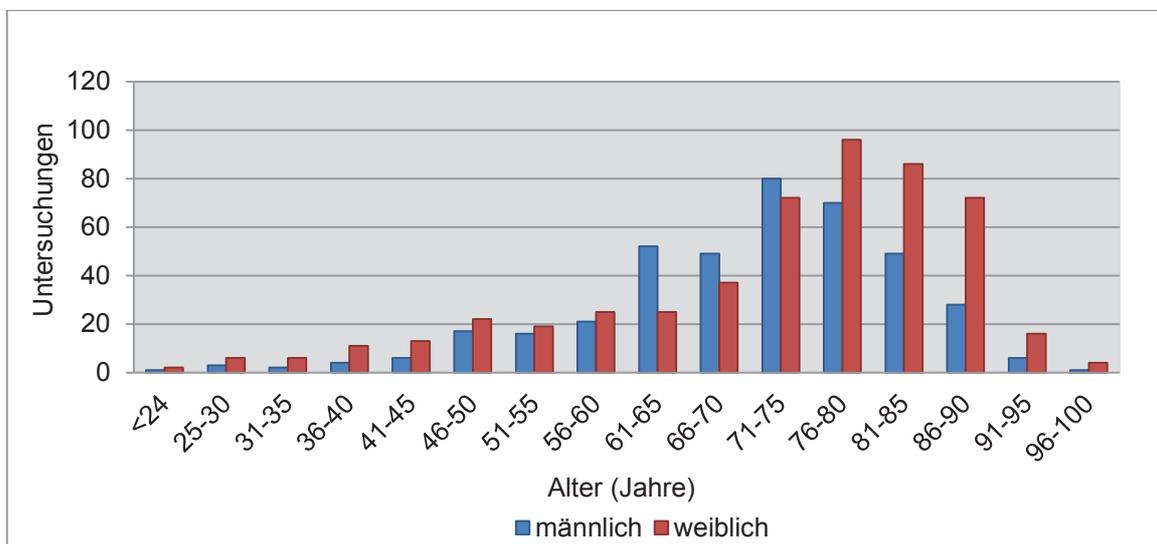
#### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Vom 08.04.2010 bis zum 31.12.2014 wurden in der Medizinischen Klinik der Kreisklinik Biberach (ab 01.01.2013 Sana Klinikum Biberach) 917 ERCP-Untersuchungen bei 605 Patienten durchgeführt.

**Tabelle 1: Anzahl ausgewerteter ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 - 2014 pro Jahr.** ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie.

	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Untersuchungen</b>	145	210	195	167	200

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt betrug 71,5 Jahre. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 99 Jahre alt. 55,8% (n=512) waren weiblichen, 44,2% (n=405) männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter weiblicher Patienten lag mit 72,3 Jahren höher als das männlicher Patienten mit 70,5 Jahren. Vor allem in der Alterskohorte der über 70-jährigen überwiegt das weibliche Geschlecht deutlich.



**Abbildung 1: Anzahl durchgeführter ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 - 2014 im untersuchten Gesamtkollektiv nach Altersstruktur und Geschlecht.** ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie.

#### 3.2 Anatomische Verhältnisse

Bei 751 der 917 Untersuchungen (81,9%) lag ein anatomischer Normalbefund vor. Die 166 dokumentierten Besonderheiten zeigt Tabelle 2.

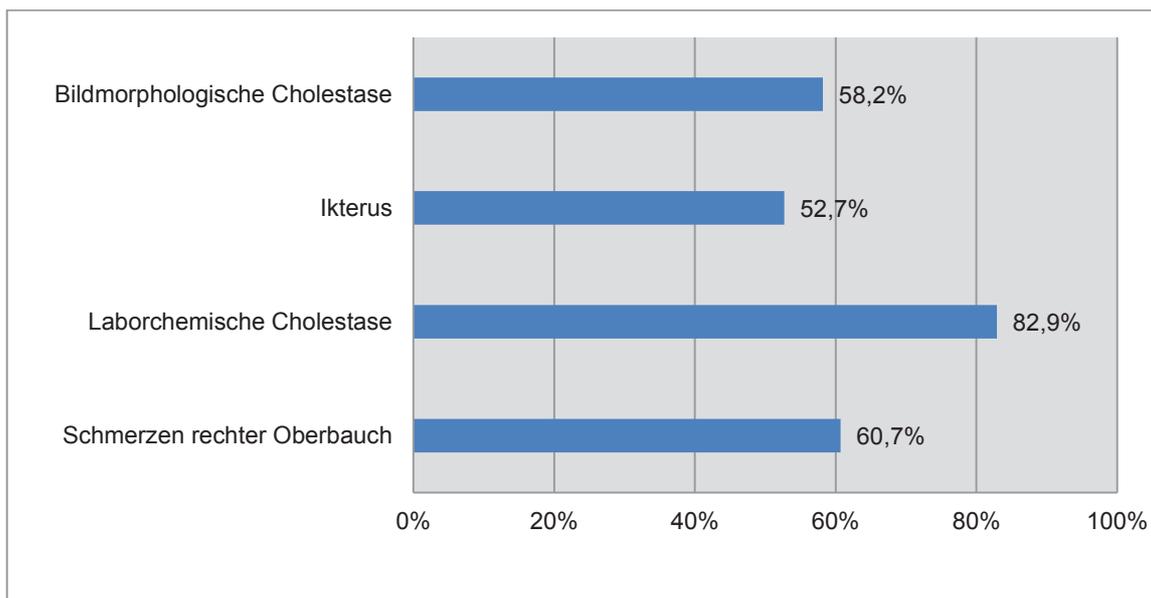
**Tabelle 2: Anatomische Besonderheiten im Gesamtkollektiv der Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 - 2014.** ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie, Z.n.: Zustand nach.

Anatomische Besonderheit	Anzahl	Prozent
Duodenaldivertikel	153	16,7
Z.n. Billroth-II-Magenresektion	9	1,0
Z.n. Billroth-I-Magenresektion	2	0,2
Z.n. biliodigestiver Anastomose	2	0,2

### 3.3 Indikationsstellung

60,7% (n=557) der Patienten hatten laut Auswertung des Arztbriefes und des körperlichen Untersuchungsbefundes Schmerzen im rechten Oberbauch. Eine laborchemische Cholestase (Erhöhung der GGT und/oder der AP um mindestens das Zweifache des Normwertes) lag zum Untersuchungszeitpunkt bei 82,9% (n=760) der Patienten vor, bei 9,2% (n=84) der Fälle wurde eine laborchemische Cholestase ausgeschlossen. In 8,0% (n=73) der Eingriffe erfolgte keine Bestimmung der Cholestaseparameter, davon waren 39 Untersuchungen elektive Stentwechsel oder –entfernungen. Ein Ikterus (Gesamtbilirubin i.S  $\geq 2,0$  mg/dl) lag zum Untersuchungszeitpunkt bei 52,7% (n=483) der Patienten vor, davon wiederum in 37,5% (n=181) in Form eines schmerzloser Ikterus. Bei 58,2% (n=534) der untersuchten Fälle wurde in einer bildgebenden Voruntersuchung (Sonografie, Endosonografie, CT, MRT) der Befund einer bildmorphologischen Cholestase gestellt. Das Kriterium war hierbei ein extrahepatischer DHC-Durchmesser  $\geq 7$ mm bzw.  $\geq 10$ mm bei Z.n. Cholezystektomie oder der Befund einer intrahepatischen Cholestase. Bei 25% (n=225) wurde eine bildmorphologische Cholestase ausgeschlossen, in 17,2% (n=158) der Fälle wurde vor der ERCP keine bildgebende Voruntersuchung durchgeführt.

In der Regel führte eine Kombination von Befunden dieser vier Kriterien zur Indikationsstellung einer ERCP. 11,3% (n=104) der Untersuchungen waren elektive Eingriffe zur Entfernung oder zum Wechsel von Stents sowie als Folgeuntersuchung nach CCE bei vermuteten Gallengangsleckagen.



**Abbildung 2:** zur ERCP-Indikation führende Befunde im Gesamtkollektiv der Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014 in Prozent. ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie.

### Spezielle Indikationen

11,9% (n=109) der Eingriffe wurden aufgrund einer biliären Pankreatitis durchgeführt. Davon waren 50,5% (n=55) weiblich und 49,5% (n=54) männlich, das mittlere Patientenalter in dieser Gruppe betrug 68,0 Jahre (25 – 91 Jahre). Die Ergebnisse der ERCP zeigt Tabelle 3. Unter „Sonstige“ sind mit jeweils einem Fall folgende Ergebnisse summiert: V.a. Gallenblasen-Perforation, benigne Gallengangstenose, Lebermetastase bei Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom, Stentdysfunktion.

**Tabelle 3: ERCP-Ergebnisse bei Indikation biliäre Pankreatitis bei ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** CDL: Choledocholithiasis, ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie, V.a.: Verdacht auf.

Ergebnis	Anzahl	Prozent
Choledocholithiasis	50	45,9
Ausschluss CDL / V.a. spontaner Steinabgang	27	24,8
ERCP frustran	15	13,8
Papillenstenose, benigne	6	5,5
Sludge	4	3,7
Cholezystolithiasis	2	1,8
Sonstige	5	4,6

8,4% (n=77) der Eingriffe wurde aufgrund einer Cholangitis durchgeführt. 53,3% (n=41) waren weiblich, 46,7% (n=36) männlich, das Durchschnittsalter betrug 76,2 Jahre (46 – 99 Jahre). Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 4 aufgelistet. Unter „Malignome“ wurden zwei Papillenkarzinome sowie je ein Fall von cholangiozellulärem Karzinom, IPMN, einer Lebermetastase bei Appendix-Karzinom sowie ein Malignom ungeklärter Dignität summiert.

**Tabelle 4: ERCP-Ergebnisse bei Indikation Cholangitis bei ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** CDL: Choledocholithiasis, ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie, V.a.: Verdacht auf.

Ergebnis	Anzahl	Prozent
Choledocholithiasis	37	48,1
Stentdysfunktion	13	16,9
Malignome	6	7,8
ERCP frustran	6	7,8
Papillenstenose, benigne	5	6,5
Ausschluss CDL / V.a. spontaner Steinabgang	5	6,5
Gallengangstenose, benigne	4	5,2
Sludge	1	1,3

### 3.4 Vordiagnostik

Befunde bildgebender Voruntersuchungen lagen in 80,5% (n=738) der Fälle vor und wurden hinsichtlich ihres Ergebnisses mit dem der ERCP verglichen. Von den Fällen, in denen keine Voruntersuchung stattgefunden hatte, handelt es sich in 51,4% (92/179) um elektive Eingriffe, vornehmlich Stentwechsel oder –entfernungen, in 17,3% (31/179) um Folgeuntersuchungen, z.B. zur Komplettierung einer Steinentfernung, ohne weitere bildgebende Diagnostik zwischen initialem Eingriff und Folgeeingriff. In den restlichen Fällen lagen Befunde von Voruntersuchungen teilweise nicht vor, da sie in externen Einrichtungen oder bei niedergelassenen Ärzten durchgeführt wurden.

Bei den 353 ERCPs, in denen eine Choledocholithiasis diagnostiziert wurde, lagen Befunde einer vorausgegangenen transabdominellen Sonografie in 82,7%

(n=292), einer Endosonografie in 24,9% (n=88), einer CT in 9,3% (n=33) und der einer MRT in 1,1% (n=4) vor.

**Tabelle 5: Übereinstimmung von bildgebender Vordiagnostik und ERCP-Ergebnis bei Diagnose Choledocholithiasis bei Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.**

CT: Computertomografie, DHC: Ductus hepatocholedochus, ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie, EUS: endoskopischer Ultraschall, MRT: Magnetresonanztomografie, OBS: Oberbauchsonografie.

Befund der Voruntersuchung	OBS	EUS	CT	MRT
Deckt sich mit ERCP-Ergebnis	33,2% (97/292)	81,8% (72/88)	45,5% (15/33)	50,0% (2/4)
DHC-Erweiterung ohne Ursache beschrieben	39,7% (116/292)	12,5% (11/88)	18,2% (6/33)	25,0% (1/4)
Widerspricht ERCP-Ergebnis	27,1% (79/292)	5,7% (5/88)	36,4% (12/33)	25,0% (1/4)

Bei den 30 Fällen mit erstdiagnostiziertem Pankreaskarzinom lagen Befunde einer vorausgegangenen transabdominellen Sonografie in 93,3% (n=28), einer Endosonografie in 46,7% (n=14) und einer CT in 13,3% (n=4) vor. In keinem der Fälle wurde zuvor eine MRT durchgeführt.

**Tabelle 6: Übereinstimmung von bildgebender Vordiagnostik und ERCP-Ergebnis bei erstdiagnostiziertem Pankreaskarzinom bei Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.**

CT: Computertomografie, DHC: Ductus hepatocholedochus, ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie, EUS: endoskopischer Ultraschall, MRT: Magnetresonanztomografie, OBS: Oberbauchsonografie.

Befund der Voruntersuchung	OBS	EUS	CT	MRT
Deckt sich mit ERCP-Ergebnis	71,4% (20/28)	92,9% (13/14)	50,0% (2/4)	-
DHC-Erweiterung ohne Ursache beschrieben	21,4% (6/28)	0,0% (0/14)	25,0% (1/4)	-
Widerspricht ERCP-Ergebnis	7,1% (2/28)	7,1% (1/14)	25,0% (1/4)	-

Bei den 24 erstdiagnostizierten cholangiozellulären Karzinomen der Untersuchungsreihe lagen Befunde einer vorausgegangenen transabdominellen Sonografie in 87,5% (n=21), einer Endosonografie in 29,2% (n=7), einer CT in 16,7% (n=4) und einer MRT in 8,3% (n=2) vor.

**Tabelle 7: Übereinstimmung von bildgebender Vordiagnostik und ERCP-Ergebnis bei erstdiagnostiziertem cholangiozellulären Karzinom bei Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** CT: Computertomografie, DHC: Ductus hepatocholedochus, ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie, EUS: endoskopischer Ultraschall, MRT: Magnetresonanztomografie, OBS: Oberbauchsonografie.

Befund der Voruntersuchung	OBS	EUS	CT	MRT
Deckt sich mit ERCP-Ergebnis	19,0% (4/21)	71,4% (5/7)	75,0% (3/4)	50,0% (1/2)
DHC-Erweiterung ohne Ursache beschrieben	52,4% (11/21)	0,0% (0/7)	25,0% (1/4)	50,0% (1/2)
Widerspricht ERCP-Ergebnis	28,6% (6/21)	28,6% (2/7)	0,0% (0/4)	0,0% (0/2)

In 10 Fällen wurde die Erstdiagnose eines Papillenkarzinoms gestellt. In diesen Fällen lagen Befunde einer vorausgegangenen transabdominellen Sonografie in 80% (n=8), einer Endosonografie in 30% (n=3) und einer CT in 20% (n=2) vor. Eine MRT wurde in keinem der Fälle durchgeführt.

**Tabelle 8: Übereinstimmung von bildgebender Vordiagnostik und ERCP-Ergebnis bei erstdiagnostiziertem Papillenkarzinom bei Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** CT: Computertomografie, DHC: Ductus hepatocholedochus, ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie, EUS: endoskopischer Ultraschall, MRT: Magnetresonanztomografie, OBS: Oberbauchsonografie.

Befund der Voruntersuchung	OBS	EUS	CT	MRT
Deckt sich mit ERCP-Ergebnis	12,5% (1/8)	100,0% (3/3)	50,0% (1/2)	-
DHC-Erweiterung ohne Ursache beschrieben	75,0% (6/8)	0,0% (0/3)	50,0% (1/2)	-
Widerspricht ERCP-Ergebnis	12,5% (1/8)	0,0% (0/3)	0,0% (0/2)	-

Insgesamt war bei Eingriffen mit definitivem Ergebnis, d.h. nach Ausschluss von frustranen Untersuchungen und solchen zur elektiven Stentanlage, -entfernung oder Wechsel eines Stents, das ERCP-Ergebnis in 45,3% (300/663) durch bildgebende Voruntersuchungen richtig diagnostiziert worden, in 54,7% (362/662) gelang dies nicht.

### 3.5 Ergebnisse der ERCP

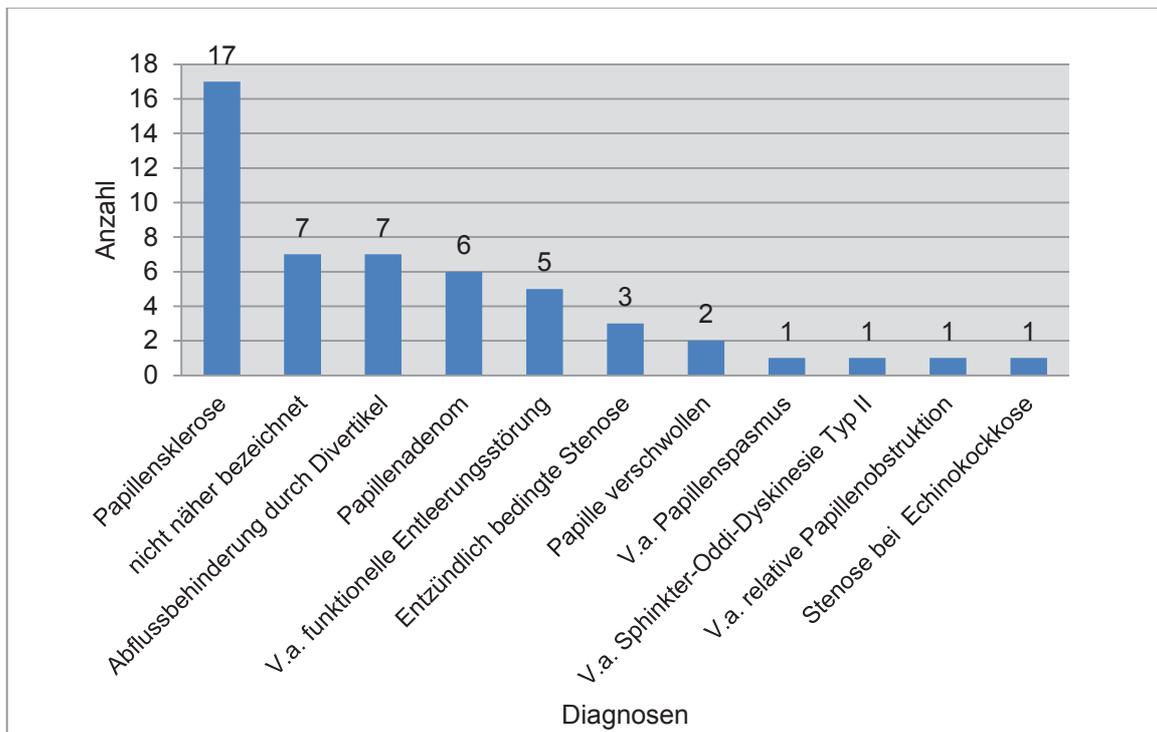
Jeder Untersuchung wurde eine Hauptdiagnose zugewiesen. Eingriffe, die ohne Ergebnis abgebrochen werden mussten, wurden als „ERCP frustran“ gewertet. Untersuchungen, bei denen kein Konkrement nachgewiesen, jedoch im Befund der Verdacht auf spontanen Steinabgang geäußert wurde, wurden dem Ergebnis „Ausschluss CDL / V.a. spontanen Steinabgang“ zugewiesen. Die Ergebnisse der durchgeführten Eingriffe zeigt Tabelle 9.

**Tabelle 9: ERCP-Ergebnisse im Gesamtkollektiv der Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** CDL: Choledocholithiasis, EPT: endoskopische Papillotomie, ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, IPMN: intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie, LK: Lymphknoten, OP: Operation, V.a.: Verdacht auf.

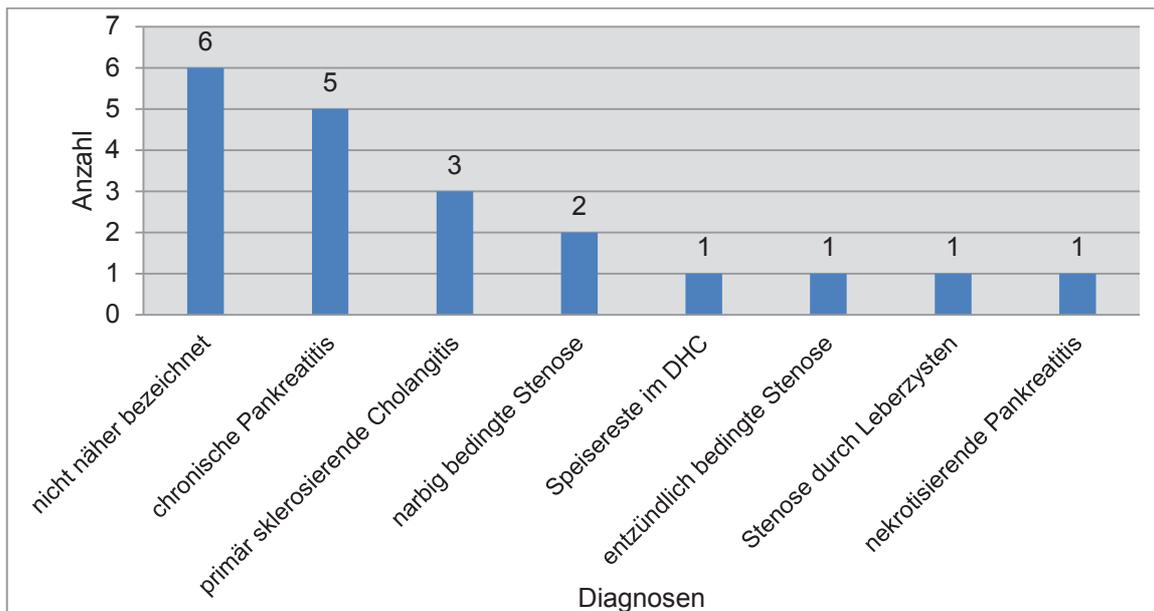
ERCP-Ergebnis	Anzahl	Prozent
Choledocholithiasis	353	38,5
Ausschluss CDL / V.a. spontanen Steinabgang	87	9,5
Papillenstenose, benigne	51	5,6
geplante Stententfernung	48	5,2
V.a. Pankreaskarzinom	40	4,4
Stentdysfunktion	39	4,3
Elektiver Stentwechsel	38	4,1
V.a. Cholangiozelluläres Karzinom	34	3,7
Gallengangstenose, benigne	20	2,2
Sludge	15	1,6
V.a. intrahepatischen Schaden	12	1,3
V.a. Papillenkarcinom	12	1,3
V.a. Stenose durch Lebermetastase anderer Tumoren	11	1,2
Gallengang-Leckagen	9	1,0
Ausschluss Tumor bei Malignomverdacht	5	0,5
Cholezystolithiasis	5	0,5
Malignom, Dignität nicht näher bestimmt	5	0,5
Stenose durch LK-Metastase	4	0,4
V.a. maligne Gallengangstenose, als falsch erwiesen	3	0,3
elektive Stentanlage	3	0,3
Ulcus duodeni	2	0,2
Nachblutung nach EPT	2	0,2
V.a. IPMN	2	0,2
Cystikusstein	2	0,2
Cholangitis	1	0,1

Insuffizienz einer billiodigestiven Anastomose	1	0,1
Anlage perkutane Gallenwegsdrainage (Münchener Prothese)	1	0,1
Pankreatikolithiasis	1	0,1
prä-OP Diagnostik (Messung Cystikusstumpflänge)	1	0,1
Hämobilie	1	0,1
V.a. Stenose durch Kolonkarzinom	1	0,1
V.a. Stenose durch Lymphom	1	0,1
V.a. Stenose durch Pankreasmetastase bei Bronchialkarzinom	1	0,1
Ausschluss Cystikusstumpfsuffizienz	1	0,1

Die Zusammensetzung der sehr heterogenen Gruppe von Diagnosen, die unter „Papillenstenose, benigne“ bzw. „Gallengangstenose, benigne“ summiert wurden, zeigen die Abbildungen 3 und 4.



**Abbildung 3: Aufteilung der ERCP-Diagnosen bei benigner Papillenstenose (n=51) unter Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, V.a.: Verdacht auf.



**Abbildung 4: Aufteilung der ERCP-Diagnosen bei benigner Gallengangstenose (n=20) unter Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, DHC: Ductus hepatocholedochus.

11,5% (n=105) der Eingriffe mussten ohne Ergebnis abgebrochen werden und wurden als „ERCP frustran“ erfasst. Die Gründe dieser Untersuchungsabbrüche sind in Tabelle 10 aufgelistet.

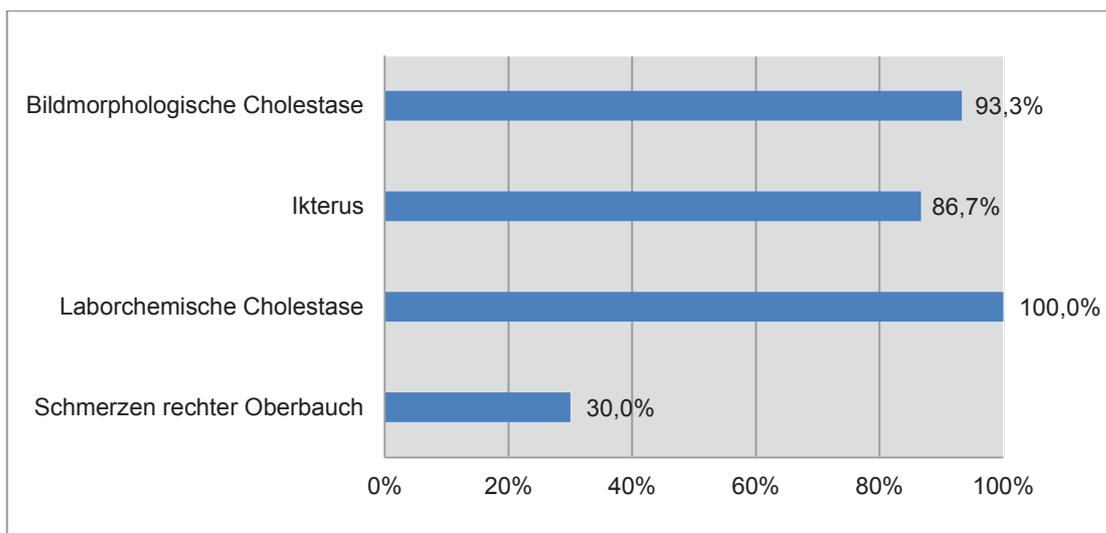
**Tabelle 10: Gründe für Untersuchungsabbruch bei frustraner ERCP im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie.

Grund für Untersuchungsabbruch	Anzahl	Prozent
Papille nicht sondierbar	90	85,7
Kontrastmittel-Paravasat	8	7,6
Anästhesie-assoziierte Komplikation	3	2,9
Passagehindernis in Magen/Duodenum	2	1,9
technisch bedingt	2	1,9
<b>Summe</b>	<b>105</b>	<b>100</b>

In Fällen, bei denen die Sondierung der Papille nicht gelungen war, wiesen die Patienten 25,6% (n=23) juxtapapilläre Divertikel auf, in 7,8% (n=7) bestand ein Z.n. Billroth-II-Operation, in 4,4% (n=4) sonstige Voroperationen, die eine Sondierung erschwerten.

## Malignome

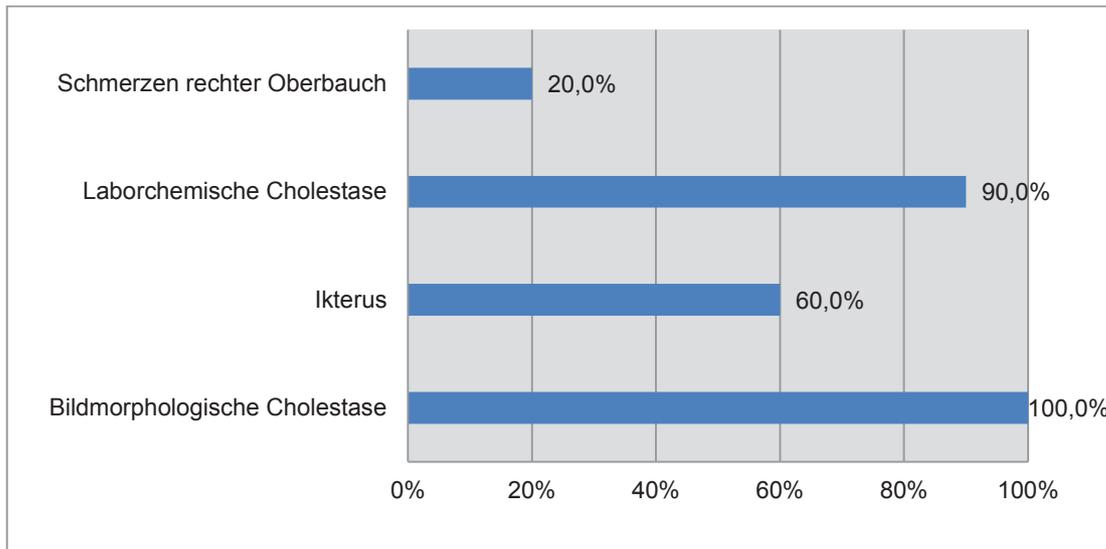
In 40 Fällen wurde die Diagnose eines Pankreaskarzinoms gestellt, davon waren 30 Fälle Erstdiagnosen. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug 74,8 Jahre (59 – 91 Jahre). 40% (n=12) der Patienten waren weiblich, 60% (n=18) männlich. Das mittlere Alter weiblicher Patienten lag dabei mit 78,1 Jahre (66 – 91 Jahre) höher als das männlicher mit 72,6 Jahre (59 – 81 Jahre). Die zur ERCP-Indikation führenden Befunde in dieser Gruppe zeigt Abbildung 5.



**Abbildung 5: Zur ERCP-Indikation führende Befunde bei erstdiagnostiziertem Pankreaskarzinom unter Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014 in Prozent.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie.

Bei den ikterischen Patienten dieser Gruppe handelte es sich in 73,1% (19/26) der Fälle um einen schmerzlosen Ikterus.

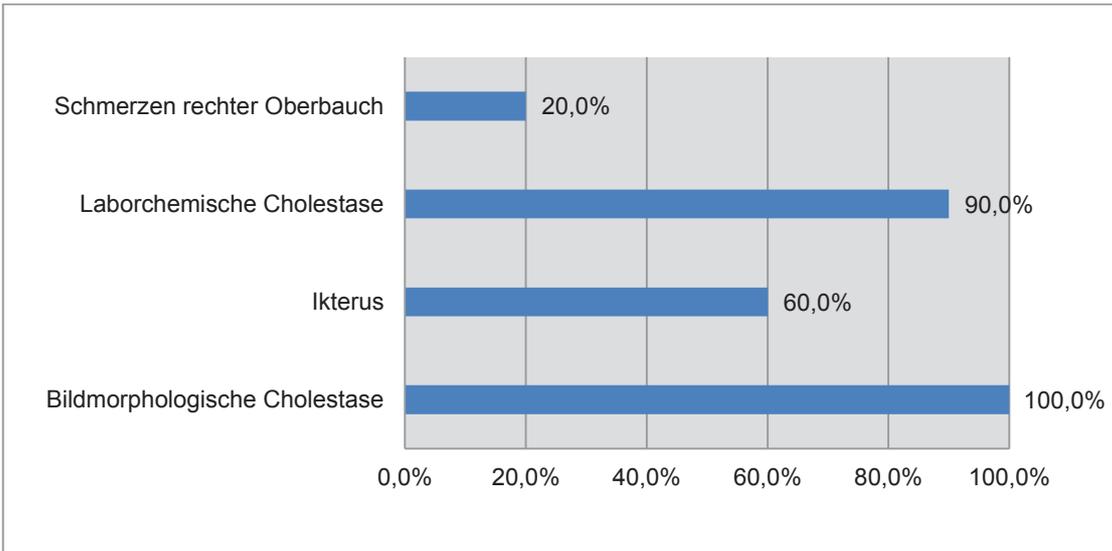
In 34 Fällen wurde die Hauptdiagnose Cholangiozelluläres Karzinom gestellt, darunter in 24 Fällen als Erstdiagnose. Das mittlere Patientenalter bei Erstdiagnose betrug 78,6 Jahre (58 – 92 Jahre). 37,5% (n=9) waren männlichen, 62,5% (n=15) weiblichen Geschlechts. Weibliche Patienten waren mit 80,1 Jahre (58 – 92 Jahre) im Mittel älter als männliche mit 76,6 Jahre (62 – 89 Jahre). Abbildung 6 zeigt die zur ERCP-Indikation führenden Befunde dieser Gruppe.



**Abbildung 6: Zur ERCP-Indikation führende Befunde bei erstdiagnostiziertem cholangiozellulärem Karzinom unter Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014 in Prozent.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie.

Bei Patienten mit Ikterus handelt es sich hier in 60% (12/20) um Fälle eines schmerzlosen Ikterus.

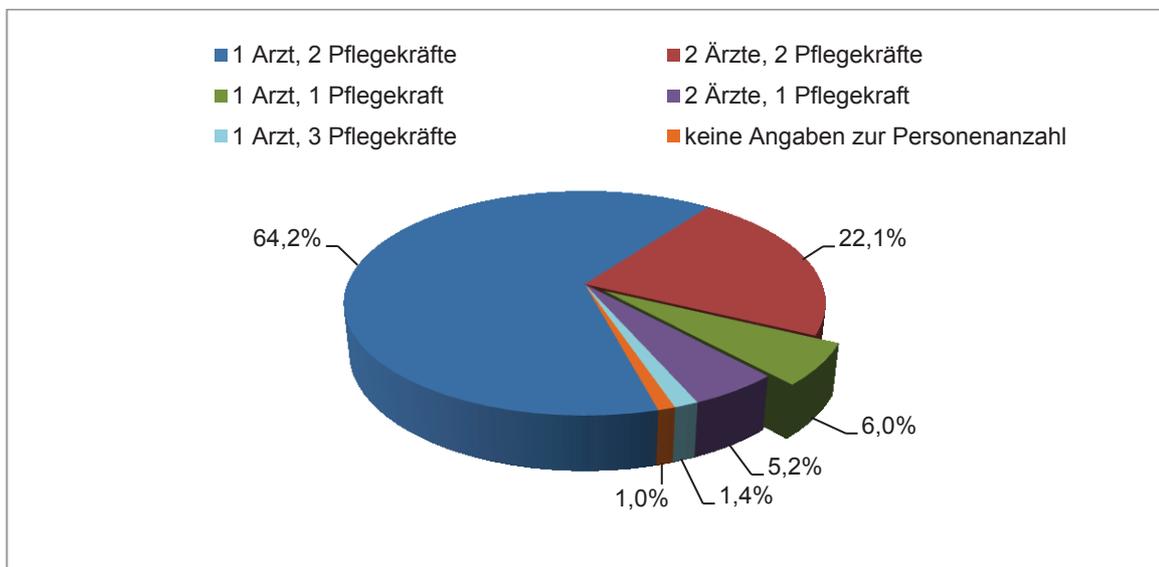
In 12 Untersuchungen wurde die Hauptdiagnose Papillenkarzinom gestellt, davon waren 10 Erstdiagnosen dieses Malignoms. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug 71,7 Jahre (50 – 88 Jahre). 60% (n=6) der Patienten waren männlich, 40% (n=4) weiblich. Bei Frauen war das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt mit 76,0 Jahre (72 – 88 Jahre) deutlich höher als das männlicher Patienten mit 68,8 Jahre (50 – 83 Jahre). Die zur ERCP-Indikation führenden Befunde zeigt Abbildung 7.



**Abbildung 7: Zur ERCP-Indikation führende Befunde bei erstdiagnostiziertem Papillenkarzinom unter Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014 in Prozent.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie.

### 3.6 Untersucheranzahl

Bei 98,9% (n=907) aller Untersuchungen wurde Anzahl und Zusammenstellung des an der ERCP beteiligten ärztlichen und nichtärztlichen Personals dokumentiert.



**Abbildung 8: Personalkonstellation während der ERCP im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie.

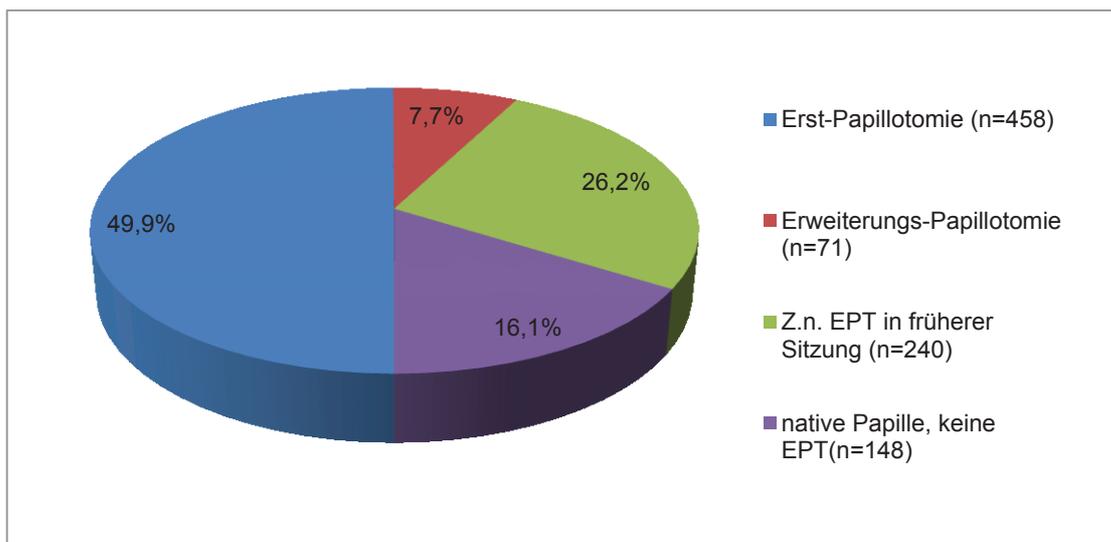
Demnach waren an 92,9% (n=852) der Eingriffe nachweislich mindestens drei Personen beteiligt. Bei den 6,0% (n=55) der Eingriffe, die von weniger als drei

Personen durchgeführt wurden, kam es in keinem Fall zu einer anästhesieassoziierten Komplikation.

### 3.7 Interventionen

#### 3.7.1 Endoskopische Papillotomie

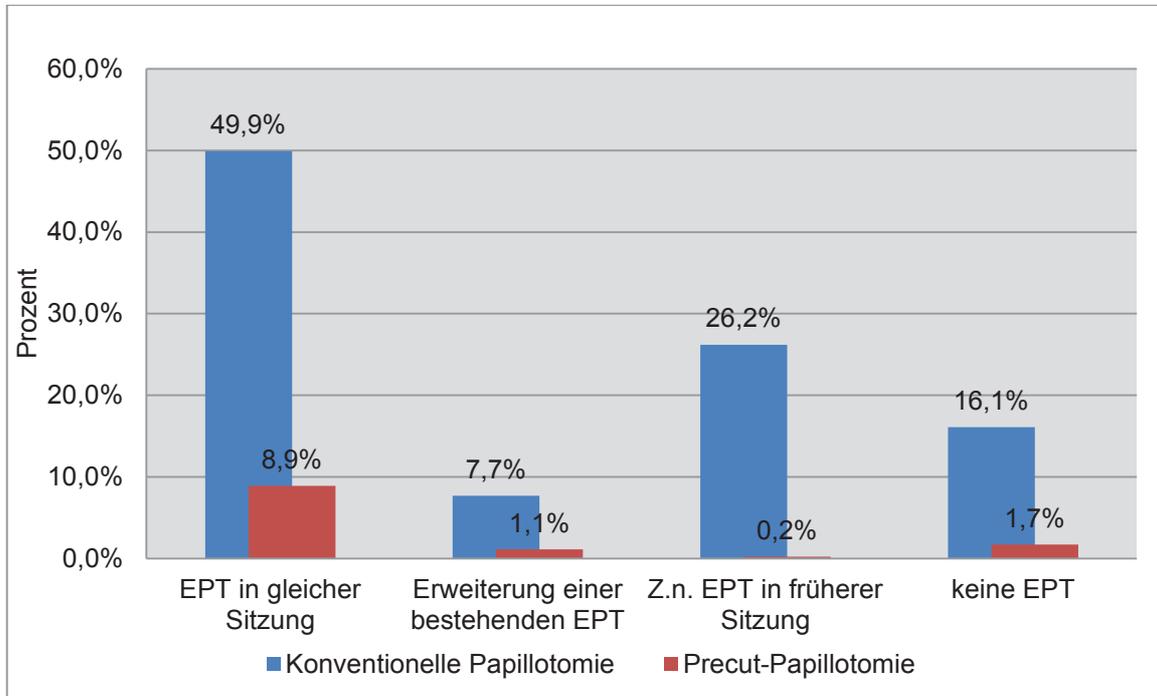
Bei der Durchführung einer endoskopischen Papillotomie wurde zwischen einer konventionellen Standardpapillotomie (im Folgenden EPT) und einer Precut-Papillotomie unterschieden. In 529 Untersuchungen (57,7%) kam eine konventionelle Papillotomie als Erst- oder Erweiterungspapillotomie zur Anwendung. Bei 240 Eingriffen (26,2%) bestand ein Z.n. EPT in einer früheren Sitzung ohne die Notwendigkeit einer Erweiterung. In 148 Fällen (16,1%) wurde bei nativer Papille keine Standard-Papillotomie durchgeführt.



**Abbildung 9: Durchführung einer Standard-Papillotomie (EPT) bei ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014 in Prozent.** EPT: endoskopische Papillotomie, ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, Z.n.: Zustand nach.

Eine Precut-Papillotomie erfolgte in 12% (n=110) der Untersuchungen, in 106 Fällen mit einem Nadelmesser, in 4 Fällen mit einem Precut-Papillotom. Nach einem Vorschnitt und erfolgreicher Kanülierung erfolgte anschließend bei 92 Patienten (83,6%) eine Komplettierung durch konventionelle Papillotomie, bei zwei Patienten (1,8%) wurde bei Z.n. EPT in vorheriger Sitzung auf eine Erweiterung nach Vorschnitt verzichtet, bei 15 Patienten (13,6%) gelang die Kanülierung trotz

Precut nicht und die Untersuchung wurde abgebrochen. Eine Untersuchung musste nach erfolgtem Precut wegen Ausfall der Röntgeneinheit abgebrochen werden. Die Verteilung von Standard-Papillotomie mit anteiliger Darstellung einer kombiniert durchgeführten Precut-Papillotomie im Gesamtkollektiv zeigt Abbildung 10.



**Abbildung 10: Durchführung von Precut-Papillotomien in Kombination mit Standard-Papillotomien bei ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014 in Prozent.** EPT: endoskopische Papillotomie, ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, Z.n.: Zustand nach.

### 3.7.2 Gallen- und Pankreasgangdarstellung

Eine Gallengangdarstellung erfolgte in 85,6% (n=785) der Untersuchung. Bei den 132 der Untersuchungen, in denen keine Darstellung der Gallenwege erfolgte, gelang in 82,6% (n=109) die Kanülierung der Papille nicht, in 3,0% (n=4) erfolgte ein Abbruch der Untersuchung wegen Anästhesie-assoziierten Komplikationen, in 4,5% (n=6) wegen eines Kontrastmittel-Paravasates und in 2,3% (n=3) aufgrund technischer Probleme. In 6,8% (n=9) wurde eine Stententfernung ohne Gallengangdarstellung vorgenommen, bei einer Patientin (0,8%) wurde bei V.a. Nachblutung nach vorangegangener ERCP lediglich eine geschwollene, nichtblutende Papille dokumentiert ohne nochmalige Gallengangdarstellung. Eine Pankreasgangdarstellung erfolgte in 2,6% (n=24) aller Untersuchungen.

### 3.7.3 Bürstenzytologie und Biopsieentnahme

Eine Bürstenzytologie wurde in 4,0% (n=37) der Untersuchungen durchgeführt. Bei 32 der Patienten lag letztlich ein Malignom vor (15 Pankreaskarzinome, zwölf cholangiozelluläre Karzinome, drei Papillenkarcinome, ein Lymphom, ein Tumor ungeklärter Dignität bei bekannter Peritonealkarzinose). Unter den Patienten mit Malignomen wurden durch die Bürstenzytologie bei lediglich 7 Fällen maligne Zellen nachgewiesen, dies entspricht einer Sensitivität von 21,9%. Die Spezifität in der Testreihe lag bei 100%. In 78,1% (n=25) zeigte der Befund der Bürstenzytologie keinen Hinweis auf maligne Zellen, obwohl ein Malignom vorlag.

**Tabelle 11: Ergebnisse der Bürstenzytologie bei vorliegendem Malignom unter Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie.

	Malignom vorliegend	
	ja	nein
Bürstenzytologie positiv	7	0
Bürstenzytologie negativ	25	5

Eine Biopsieentnahme erfolgte in 3,8% (n=35) aller Untersuchungen. Von diesen Fällen wurde bei 20 Patienten letztlich ein Malignom bestätigt (zwölf Papillenkarcinome, vier Pankreaskarzinome, zwei cholangiozelluläre Karzinome, ein GIST, eine Pankreasmastase bei Bronchialkarzinom). In 13 Fällen konnten im Biopsat maligne Zellen nachgewiesen werden, somit ergibt sich für die Biopsieentnahme in der Testreihe eine Sensitivität von 65% und eine Spezifität von 100%.

**Tabelle 12: Ergebnisse der Biopsie bei vorliegendem Malignom unter Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie.

	Malignom vorliegend	
	ja	nein
Biopsieergebnis positiv	13	0
Biopsieergebnis negativ	7	15

### **3.7.4 Stentanlage**

Einen Gallengangstent wurde bei 268 Untersuchungen (31,2%) eingebracht, davon in 268 Fällen in Form eines Plastikstents, in 18 Fällen in Form eines Metallstents. Ein Pankreasstent kam bei 16 Untersuchungen (1,7%) zur Anwendung.

### **3.7.5 Steinextraktion**

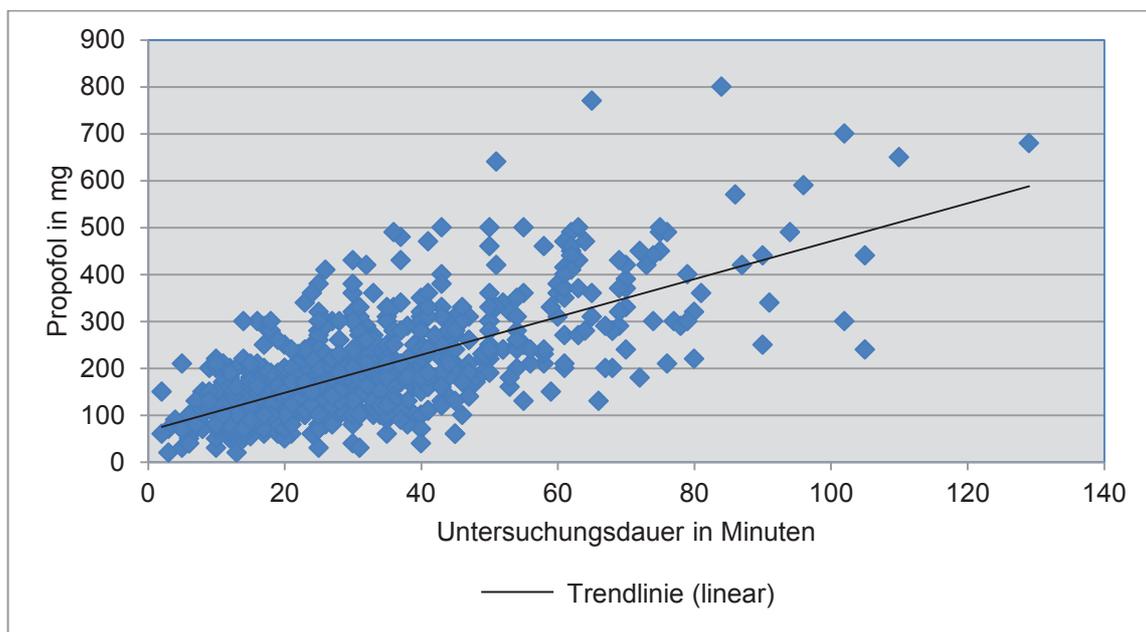
Eine Steinextraktion wurde in 52,2% (n=479) aller Fälle angestrebt. Dabei kam in 63,5% (n=304) ein Ballonkatheter, in 12,1% (n=58) ein Dormiakorb und in 24,4% (n=117) eine Kombination beider Methoden zum Einsatz. Eine Steinextraktion gelang dabei in 73,5% (n=352), in weiteren 1,9% (n=17) wurde lediglich Sludge extrahiert. Die Erfolgsquoten bezogen auf die einzelnen Methoden waren: beim Ballonkatheter 70,1%, beim Dormiakorb 58,6% und bei der Kombination beider Methoden 89,7%. Eine mechanische Lithotripsie kam in lediglich neun ERCPs zum Einsatz.

## **3.8 Anästhesie**

In der Untersuchungsreihe musste ein Eingriff in Vollnarkose durchgeführt werden, nachdem am Vortag mit Propofol, Midazolam und Diazepam keine ausreichende Sedierung erreicht werden konnte (siehe 3.9.1.3.). Alle anderen Untersuchungen wurden in sogenannter NAPS (nurse-administered propofol sedation) in Form repetitiver Propofol-Bolusinjektionen durchgeführt. Optional wurden zusätzlich die Benzodiazepine Midazolam und Diazepam eingesetzt. Ein vollständig ausgefülltes Untersuchungsprotokoll mit Angabe von Art und Dosis verabreichter Sedativa und zusätzlicher Angabe der Untersuchungsdauer in Minuten lag in 74,0% (n=679) der Eingriffe vor. Folgende Aussagen beziehen sich daher ausschließlich auf diese Fälle:

- 679 Patienten erhielten Propofol. Mittelwert:  $x=201,6 \pm 112,4$  mg (20 mg – 800 mg)
- 651 Patienten erhielten Midazolam. Mittelwert:  $x=3,4 \pm 1,2$  mg (1,0 mg – 7,5 mg)
- 60 Patienten erhielten Diazepam. Mittelwert:  $x=8,3 \pm 4,9$  mg (2 mg – 20 mg)

Zehn Patienten erhielten ausschließlich Propofol ohne zusätzliche Verabreichung von Benzodiazepinen. Hierbei handelte es sich häufig um relativ kurze Eingriffe, die mittlere Dauer lag bei 22,4 Minuten (8 – 35 Minuten). 609 Patienten erhielten eine Kombination von Propofol und Midazolam, die mittlere Untersuchungsdauer betrug dabei 32,7 Minuten (2 – 110 Minuten). 18 Patienten wurde Propofol in Kombination mit Diazepam verabreicht bei einer mittleren Untersuchungsdauer von 38,3 Minuten. 42 Patienten erhielten eine Dreifachkombination von Propofol, Midazolam, und Diazepam, hierbei handelte es sich häufig um längere Eingriffe mit einer mittleren Untersuchungsdauer von 40,9 Minuten (11 – 129 Minuten). Über allen Untersuchungen lag der Mittelwert der Untersuchungsdauer bei  $x=33,2 \pm 18,8$  Minuten (2 – 129 Minuten). Aus den Mittelwerten der verabreichten Gesamtmenge an Propofol und der Untersuchungsdauer errechnet sich eine durchschnittlich applizierte Menge von 6,1 mg Propofol pro Minute Untersuchungsdauer. Den Zusammenhang zwischen Untersuchungsdauer und verabreichter Propofol-Gesamtmenge verdeutlicht Abbildung 11.



**Abbildung 11: Zusammenhang von Propofol-Gesamtdosis und Untersuchungsdauer bei Patienten mit ERCP-Untersuchungen und vorliegendem Untersuchungsprotokoll (n=679) im Krankenhaus Biberach 2010 - 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, mg: Milligramm.

### 3.9 Komplikationen

#### 3.9.1 Periinterventionelle Komplikationen

Im Gesamtkollektiv wurden in 8,5% (n=78) der Eingriffe periinterventionelle Komplikationen dokumentiert. Bei einer Untersuchung kam es zum kombinierten Auftreten von zwei Komplikationen (Paravasat und Blutung). Anästhesie-assoziierte Komplikationen wurden gesondert nur für die Patientengruppe mit vorliegendem Überwachungsprotokoll berechnet. Hier kam es in 2,2% (n=15) zu einer Anästhesie-assoziierten Komplikation. Die jeweiligen Komplikationsraten zeigen die Tabellen 13 und 14.

**Tabelle 13: periinterventionelle Komplikationen im Gesamtkollektiv bei ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie.

Komplikation	Anzahl	Prozent
behandlungsbedürftige Blutung	54	5,9
Kontrastmittel-Paravasat	22	2,4
technisch bedingt	2	0,2

**Tabelle 14: anästhesie-assoziierte Komplikationen unter Fällen mit vorliegendem Überwachungsprotokoll (n=679) bei ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie.

Komplikation	Anzahl	Prozent
Sättigungsabfall	14	2,1
Patient nicht sedierbar	1	0,1

##### 3.9.1.1 Behandlungsbedürftige Blutungen

In der Untersuchungsreihe kam es in 5,9% (n=54) der Eingriffe zu einer direkt behandlungsbedürftigen Blutung. Das mittlere Alter dieser Patientengruppe lag bei 71,5 Jahre (46 – 97 Jahre), 40,7% (n=22) waren männlichen, 59,3% (n=32) weiblichen Geschlechts. Leichte Sickerblutungen, die spontan sistierten, wurden nicht als Komplikation gewertet.

**Tabelle 15: ERCP-Ergebnis bei Eingriffen mit periinterventioneller Blutung bei ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** CDL: Choledocholithiasis, ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, V.a.: Verdacht auf.

Ergebnis	Anzahl	Prozent
Choledocholithiasis	40	74,1
Pankreaskarzinom	3	5,6
Ausschluss CDL / V.a. spontanen Steinabgang	3	5,6
Papillensklerose	2	3,7
ERCP frustran	2	3,7
Cholangiozelluläres Karzinom	1	1,9
Gallengang-Leckagen	1	1,9
Gallengangstenose durch Leberzysten	1	1,9
Sludge	1	1,9

Unter weiblichen Patienten trat die Komplikation mit 6,3% (32/512) geringfügig häufiger auf als unter männlichen mit 5,4% (22/405) ( $p=0,673$ ). Nahezu keinen Einfluss zeigte das Patientenalter:  $\geq 70$ -jährige Patienten waren in 5,9% (36/607) betroffen, unter 70-jährige in 5,8% (18/310). Einen signifikanten Einfluss hatte das Vorliegen von Duodenaldivertikeln: bei 10,5% (16/153) der Patienten mit Divertikeln kam es zu einer periinterventionellen Blutung, bei Patienten ohne Divertikel nur in 5,0% (38/764) ( $p=0,013$ ). Bei Untersuchungen mit korrekter Vordiagnostik betrug die Rate 8,7% (26/300), ohne eine solche 6,9% (25/362) ( $p=0,465$ ). Vor einer periinterventionellen Blutung wurde bei 90,7% ( $n=49$ ) zuvor eine erstmalige, konventionelle EPT durchgeführt. Bei 5,6% ( $n=3$ ) erfolgte die Erweiterung einer bereits bestehenden Papillotomie. Bei einer Patientin bestand ein Z.n. EPT ohne erneute Papillotomie, zur Blutung war es hier nach Durchzug eines Dormiakorbes gekommen. Bei einem Patienten wurde eine alleinige Nadelmesser-Papillotomie durchgeführt, bei neun weiteren erfolgte nach einem Vorschnitt die Komplettierung durch konventionelle EPT. Insgesamt wurde somit bei 18,5% ( $n=10$ ) der Patienten mit beobachteter Blutung ein Precut vorgenommen. Ein durchgeführter Vorschnitt stellte dennoch keinen signifikanten Risikofaktor für die periinterventionelle Blutung dar: unter allen Patienten, bei denen ein Precut zur Anwendung kam, erlitten 9,1% (10/110) diese Komplikation,

unter Patienten, bei denen eine konventionelle Papillotomie ohne Vorschnitt durchgeführt wurde, 9,8% (43/437). Keine erhöhte Blutungsrate zeigten Eingriffe, in denen eine Bürstenzytologie entnommen wurde: 5,4% (2/37) im Vergleich zu 5,9% (52/880) bei Eingriffen ohne Bürstenzytologie. In keinem der 35 Fälle mit Biopsieentnahme kam es zu einer direkt behandlungsbedürftigen Blutung.

Zur Behandlung der Blutung erfolgte in 50% (n=27) eine Unterspritzung mit Suprarenin, in 18,5% (n=10) die Anlage eines Stents und in 31,5% (n=17) eine Kombination von Suprarenin-Injektion und Stentanlage. In 92,6% (n=50) war die Behandlung zur Blutstillung erfolgreich und es traten keine weiteren Blutungszeichen auf. Bei vier Patienten (7,4%) kam es postinterventionell zu weiteren Anzeichen einer Nachblutung und einem Hb-Abfall > 2 g/dl, hiervon gelang in drei Fällen eine endoskopische Blutstillung, ein Patient musste operiert werden. Bei diesen Fällen erfolgte die initiale Behandlung der Blutung während der ERCP in einem Fall durch Suprarenin-Injektion, in einem Fall durch eine Stentanlage, in zwei Fällen durch Kombination von Unterspritzung und Stentanlage.

### 3.9.1.2 Kontrastmittel-Paravasat

In 2,4% (n=22) der Untersuchungen wurde ein Paravasat von Kontrastmittel dokumentiert. Das mittlere Alter in dieser Patientengruppe betrug 75,6 Jahre (46 – 91 Jahre), 45,5% (n=10) waren männlichen, 55,5% (n=12) weiblichen Geschlechts. Die elf, unter „ERCP frustran“ aufgeführten Eingriffe in Tabelle 16 wurden allesamt ohne Ergebnis abgebrochen, nachdem der Kontrastmittelaustritt beobachtet wurde.

**Tabelle 16: ERCP-Ergebnis bei Eingriffen mit Kontrastmittel-Paravasat bei ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** CDL: Choledocholithiasis, ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, V.a.: Verdacht auf.

Ergebnis	Anzahl	Prozent
ERCP frustran	11	50,0
Choledocholithiasis	5	22,7
Cholangiozelluläres Karzinom	2	9,1
Ausschluss CDL / V.a. spontanen Steinabgang	2	9,1

Primär sklerosierende Cholangitis	1	4,5
Pankreaskarzinom	1	4,5

Unter männlichen Patienten trat die Komplikation mit 2,5% (10/405) nur geringfügig häufiger auf als unter weiblichen mit 2,3% (12/512). Nur knapp das Signifikanzniveau verfehlte der Risikofaktor eines fortgeschrittenen Patientenalters: in der Gruppe der über 70-jährigen Patienten wurde ein Paravasat in 3,0% (18/607) der Fälle dokumentiert, bei unter 70-jährigen in 1,3% (4/310) ( $p=0,170$ ). Nur leicht erhöht war dagegen die Rate bei Patienten mit Duodenaldivertikeln: 2,6% (4/153) im Vergleich zu 2,4% (18/764) bei Patienten ohne Divertikel ( $p=0,715$ ). War die korrekte ERCP-Diagnose bereits durch eine Voruntersuchung gestellt worden, betrug die Rate 2,7% (8/300), ohne korrekte Vordiagnostik 0,8% (3/362) ( $p=0,075$ ).

Nach Durchführung eines Vorschnitts zeigte sich eine signifikant erhöhte Komplikationsrate: nach Precut-Papillotomie wurde bei 6,4% (7/110) ein Paravasat beobachtet, nach alleiniger Standard-Papillotomie in 1,4% (6/437) ( $p=0,007$ ). Sowohl die Durchführung einer Bürstenzytologie als auch die Biopsieentnahme stellten keinen Risikofaktor dar, in keinem der Fälle kam es zu dieser Komplikation.

Bei 54,5% ( $n=12$ ) der Patienten mit dokumentiertem Kontrastmittel-Paravasat ergaben sich postinterventionell unter konservativer Therapie keine weiteren Komplikationen oder Symptome einer Perforation. 9,1% ( $n=2$ ) der Patienten entwickelten eine Post-ERCP-Pankreatitis. Bei 31,8% ( $n=7$ ) der Patienten mit dokumentiertem Kontrastmittelparavasat wurde eine Hohlorganperforation postinterventionell durch bildgebende Verfahren oder ggf. intraoperativ bestätigt.

### **3.9.1.3 Anästhesie-assoziierte Komplikationen**

Da nur bei 679 der 917 Eingriffe ein vollständiges Überwachungsprotokoll mit Dosis der verabreichten Sedativa, Untersuchungsdauer und Dokumentation Anästhesie-assoziiierter Komplikationen vorliegt, betreffen folgende Aussagen nur dieses Kollektiv und sind bedingt auf das Gesamtkollektiv übertragbar.

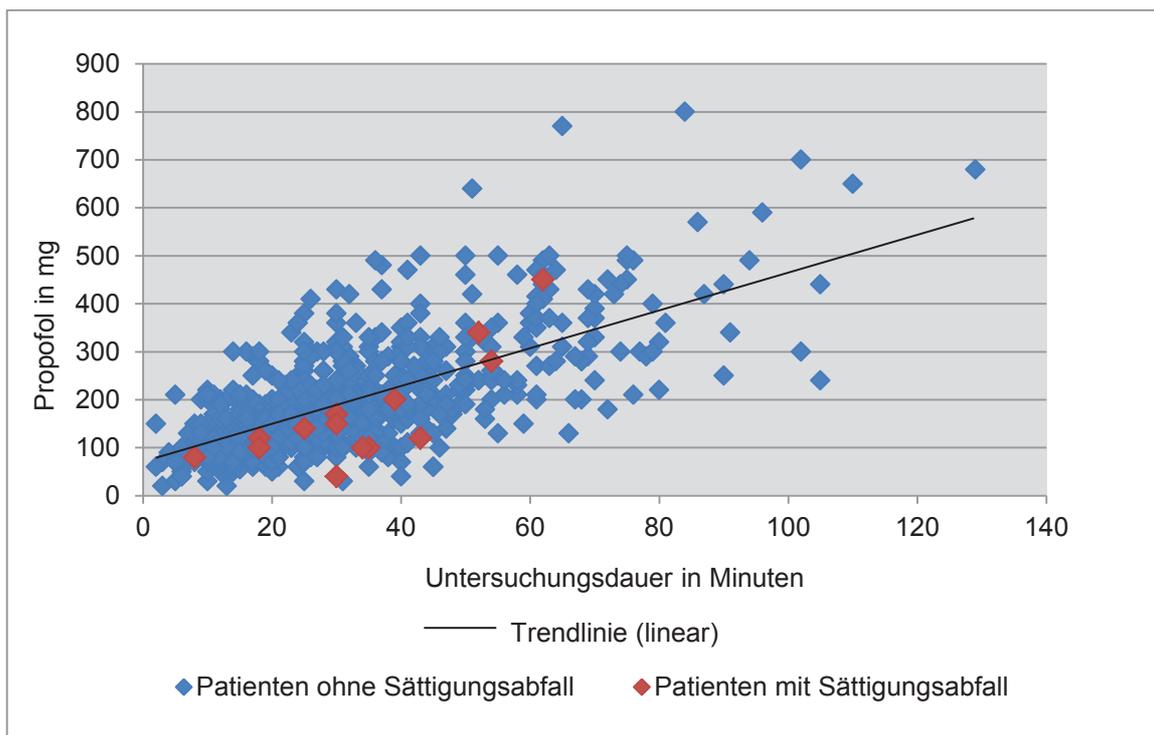
Anästhesie-assoziierte Komplikationen wurden bei den 679 Fällen in 15 Fällen dokumentiert, das entspricht einer Rate von 2,2%. Bei einem 32-jährigen, adipösen Patient (BMI: 37 kg/m<sup>2</sup>) musste der Eingriff abgebrochen werden, da trotz Verabreichung von 300mg Propofol, 7,5mg Midazolam und 20mg Diazepam innerhalb von 18 Minuten keine ausreichende Sedierung erreicht werden konnte. Der Eingriff wurde am Folgetag unter Vollnarkose komplikationslos durchgeführt. Bei den verbliebenen 14 Komplikationen handelt es sich um Fälle eines relevanten Sättigungsabfalls. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 74,9 Jahre. 50% (n=7) waren männlichen, 50% (n=7) weiblichen Geschlechts.

**Tabelle 17: ERCP-Ergebnis bei Eingriffen mit Sättigungsabfall bei ERCP-Untersuchungen mit vollständig vorliegendem Untersuchungsprotokoll (n=679) im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.**  
 CDL: Choledocholithiasis, ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, V.a.: Verdacht auf.

Ergebnis	Anzahl	Prozent
Choledocholithiasis	7	50,0
Ausschluss CDL / V.a. spontanen Steinabgang	3	21,4
Stententfernung	1	7,1
ERCP frustran	2	14,3
Papillenstenose, benigne	1	7,1

Unter männlichen Patienten traten Sättigungsabfälle mit 2,4% (7/294) häufiger auf als unter weiblichen mit 1,8% (7/385) (p=0,786). Dagegen stellte ein Patientenalter  $\geq 70$  Jahre kein erhöhtes Risiko für einen Sättigungsabfall dar: die Komplikationsrate für über 70-jährige Patienten betrug 2,0% (9/459), bei unter 70-Jährigen 2,3% (5/220) (p=0,778). Unter einer Sedierung mit ausschließlich Propofol kam es zu keinem Sättigungsabfall. Für Patienten, die eine Kombination aus Propofol und Midazolam erhalten hatten, lag die Rate an Sättigungsabfällen bei 1,8% (11/609), unter Propofol in Kombination mit Diazepam bei 5,6% (1/18) und für eine Dreifachkombination aus Propofol, Midazolam und Diazepam bei 4,8% (2/42) (p=0,390). Vergleicht man Patienten, die Diazepam erhielten, unabhängig von der jeweiligen Kombination, mit solchen, die kein Diazepam erhielten, so liegt die Rate bei 5,0% (3/60) im Vergleich zu 1,8% (11/619) (p=0,118).

Alle Untersuchungen, in denen es zu einem Sättigungsabfall gekommen war, wurden durch mindestens drei Personen durchgeführt: in zwölf Fällen ein Arzt und zwei geschulte Pflegekräfte, in zwei Fällen zwei Ärzte und zwei geschulte Pflegekräfte. Alle Patienten mit Sättigungsabfall hatten Propofol erhalten: Mittelwert  $x=170,7 \pm 113,1\text{mg}$  (40mg – 450mg). Zur Einleitung erhielten bis auf einen Patienten alle Midazolam: Mittelwert  $x=3,4 \pm 1,2\text{mg}$  (2,5mg – 5mg). Drei Patienten erhielten Diazepam, zwei davon zusätzlich zu Propofol und Midazolam, ein Patient nur in Kombination mit Propofol: Mittelwert  $x= 10 \pm 8,7\text{mg}$  (Spannweite: 5mg – 20mg). Die mittlere Untersuchungsdauer betrug 34,1 Minuten (8 – 62 Minuten). Mit dem Mittelwert der verabreichten Gesamtmenge an Propofol errechnet sich daraus eine durchschnittlich applizierte Menge von 5,0 mg Propofol pro Minute Untersuchungsdauer. Den Zusammenhang zwischen Propofoldosis und Untersuchungsdauer in der Gruppe sowie die Relation zu Patienten ohne Sättigungsabfall verdeutlicht Abbildung 12.



**Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Propofoldosis und Untersuchungsdauer bei Patienten mit Sättigungsabfall bei ERCP-Untersuchungen mit vollständig vorliegendem Untersuchungsprotokoll (n=679) im Krankenhaus Biberach 2010 – 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, mg: Milligramm.

Drei der beschriebenen 14 Untersuchungen mit Sättigungsabfall mussten abgebrochen werden, die restlichen Fälle blieben folgenlos. Bei einem 88-jährigen

Patienten, bei dem kein Überwachungsprotokoll vorlag, wurde im ärztlichen Befund ein Sättigungsabfall erwähnt. Offenbar war es unmittelbar nach Einleitung der Sedierung mit 2,5mg Midazolam und 20mg Propofol und Entfernung eines Gallengangstents zu dem einem Sättigungsabfall mit Zyanose gekommen, die Untersuchung wurde abgebrochen. Im weiteren Verlauf des Untersuchungstages verstarb der Patient. Indikation des Eingriffes war bei rezidivierender Nachblutung nach EPT der Wechsel eines Plastikstents auf einen Metallstent. Zum Untersuchungszeitpunkt befand er sich der Patient bereits in einem moribunden Allgemeinzustand. Als Todesursache ist vorrangig die therapierefraktäre Nachblutung zu sehen.

### 3.9.1.4 Technisch-bedingte Komplikationen

Zwei Untersuchungen (0,2%) mussten aus technischen Gründen abgebrochen werden. Grund war in beiden Fällen ein Defekt der Durchleuchtungsanlage. Die Eingriffe wurden jeweils an Folgetagen komplikationslos wiederholt.

### 3.9.2 Postinterventionelle Komplikationen

In 53 Eingriffen wurden postinterventionell Komplikationen beobachtet, das entspricht einer Komplikationsrate von 5,8%. In drei Fällen lag eine Kombination von zwei Komplikationen vor.

**Tabelle 18: Postinterventionelle Komplikationen im Gesamtkollektiv der Patienten mit ERCP-Untersuchungen im Krankenhaus Biberach 2010 - 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, Hb: Hämoglobin.

Komplikation	Anzahl	Prozent
Post-ERCP-Pankreatitis	28	3,1
Hohlorganperforation	12	1,3
Hb-relevante Nachblutung	11	1,2
Cholangitis	5	0,5

In der gesamten Untersuchungsreihe verstarben vier Patienten in Folge der ERCP. Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 0,4%. Ein Patient verstarb in

Folge einer rezidivierenden Blutung nach EPT, drei Patienten nach stattgehabter Perforation, in einem Fall in Kombination mit einer Post-ERCP-Pankreatitis.

### 3.9.2.1 Post-ERCP-Pankreatitis

In 28 Fällen kam es postinterventionell zu einer Post-ERCP-Pankreatitis, dies entspricht einer Rate von 3,1%. Davon waren 67,9% (n=19) weiblich, 32,1% (n=9) männlich. Das mittlere Patientenalter betrug 69,4 Jahre (22 – 87 Jahre). Bei drei der Patienten lag zusätzlich je eine weitere Komplikation vor (Nachblutung, Perforation, Cholangitis). Die Ergebnisse der Untersuchungen, nach denen es zu einer PEP kam, zeigt Tabelle 19.

**Tabelle 19: ERCP-Ergebnis bei Komplikation Post-ERCP-Pankreatitis im Krankenhaus Biberach 2010 - 2014.** CDL: Choledocholithiasis, ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, V.a.: Verdacht auf.

Ergebnis	Anzahl	Prozent
Choledocholithiasis	9	32,1
Papillenstenose, benigne	6	21,4
Ausschluss CDL / V.a. spontanen Steinabgang	5	17,9
Pankreaskarzinom	2	7,1
ERCP frustran	2	7,1
Cholangiozelluläres Karzinom	1	3,6
Stentdysfunktion	1	3,6
Ausschluss Zystikusstumpfsuffizienz	1	3,6
Messung Zystikusstumpflänge	1	3,6

Unter weiblichen Patienten trat die Komplikation mit 3,7% (19/512) häufiger auf als unter männlichen mit 2,2% (9/405) ( $p=0,247$ ). Patienten unter 70 Jahre entwickelten in 3,9% (12/310) der Fälle eine PEP, Patienten  $\geq 70$  Jahre in 2,6% (16/607) ( $p=0,315$ ). Nur leicht erhöht war die Rate an Post-ERCP-Pankreatitiden unter Patienten mit Duodenaldivertikeln: in 3,3% (5/153) der Fälle kam es zu einer PEP, ohne Vorliegen von Duodenaldivertikel in 3,0% (23/764) ( $p=0,799$ ). Eingriffe mit einer klaren Indikationsstellung, deren Ergebnis bereits in einer bildgebenden Voruntersuchung korrekt diagnostiziert wurde, hatten mit 2,0% (6/300) eine

deutlich geringere Pankreatitis-Rate als solche, in denen dies nicht gelang mit 4,7% (17/362) ( $p=0,086$ ).

Einen tendenziellen, wenn auch nicht signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Post-ERCP-Pankreatitis, zeigte die Durchführung eines Precuts: 6,4% (7/110) der Patienten mit Vorschnitt entwickelten eine PEP, Patienten mit konventioneller Papillotomie ohne vorherigen Precut nur in 3,4% (15/437) ( $p=0,175$ ).

Eine signifikant höhere Rate an postinterventionellen Pankreatitiden zeigten Patienten, bei denen eine Pankreasgangdarstellung erfolgte: 12,5% (3/24) gegenüber 2,8% (25/893) bei Patienten ohne Pankreasgangdarstellung ( $p=0,034$ ). Nach einer Biopsieentnahme entwickelte sich in 5,7% (2/35) eine PEP, ohne diese Maßnahme in 2,9% (26/882) ( $p=0,290$ ). Keine erhöhte Rate zeigten Patienten, bei denen eine Bürstenzytologie abgenommen wurde: 2,7% (1/37) gegenüber 3,1% (27/880) bei Fällen ohne Bürstenzytologie. Nach einem dokumentierten Kontrastmittel-Paravasat entwickelten 9,1% (2/22) eine PEP, Patienten ohne Paravasat in 2,9% (26/895) ( $p=0,143$ ).

Ab Mai 2014 erfolgte in der Untersuchungsreihe periinterventionell eine rektale Verabreichung von 100mg Diclofenac zur Prophylaxe der Post-ERCP-Pankreatitis. In der vorliegenden Studie hatte diese Maßnahme keinen positiven Einfluss, die Rate an Pankreatitiden lag sogar geringfügig höher: 3,3% (5/153) bei Patienten, denen Diclofenac verabreicht wurde gegenüber 3,0% (23/764) bei Patienten, die kein Diclofenac erhalten hatten ( $p=0,799$ ).

Bei der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um eine milde Form der akuten Pankreatitis, welche unter konservativer Therapie komplikationslos ausheilte. Bei einer 22-jährigen Patientin entwickelte sich im Verlauf eine nekrotisierende Pankreatitis, welche zu einem vierwöchigen stationären Aufenthalt führte. Eine 87-jährige Patientin verstarb zwei Tage nach dem Eingriff, jedoch vorrangig durch eine zusätzlich stattgehabte Perforation in derselben Untersuchung, auf welche sich das Bild eines akuten Abdomens entwickelte.

### 3.9.2.2 Hohlorganperforation

Nach 1,3% (n=12) der Eingriffe wurde postinterventionell eine Hohlorganperforation festgestellt. Das mittlere Alter bei Auftreten dieser Komplikation betrug 83,1 Jahre (61 – 90 Jahre). 41,7% (n=5) waren weiblichen, 58,3% (n=7) männlichen Geschlechts. Bei einer Patientin kam es außer der Perforation auch zu einer Post-ERCP-Pankreatitis. Die Ergebnisse der Eingriffe, nach denen eine Hohlorganperforation bestätigt wurde, zeigt Tabelle 20.

**Tabelle 20: ERCP-Ergebnis bei Komplikation Hohlorganperforation nach ERCP im Krankenhaus Biberach 2010 - 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie.

Ergebnis	Anzahl	Prozent
ERCP frustran	6	50,0
Choledocholithiasis	3	25,0
cholangiozelluläres Karzinom	1	8,3
Pankreaskarzinom	1	8,3
Papillenkarcinom	1	8,3

Bei 66,7% (n=8) der Patienten wurde eine Erst-Papillotomie vorgenommen, in 16,7% (n=2) eine Erweiterungs-Papillotomie, bei weiteren zwei Patienten wurde keine EPT durchgeführt bzw. bestand ein Z.n. EPT in früherer Sitzung ohne Erweiterung. Ein Precut kam bei 58,3% (n=7) zur Anwendung. Alle sechs, unter „ERCP frustran“ aufgeführten Eingriffe wurden wegen eines Kontrastmittel-Paravasates ohne Ergebnis abgebrochen. In einem weiteren Fall wurde ebenfalls ein Paravasat beschrieben, hier konnte jedoch bereits die Diagnose einer Choledocholithiasis gesichert werden. Somit wurde in 58,3% (7/12) der Fälle mit sicherer Hohlorganperforation während der Intervention ein Kontrastmittelaustritt dokumentiert.

Unter der männlichen Studienpopulation trat eine Perforation mit 1,7% (7/405) häufiger auf als unter der weiblichen mit 1,0% (5/512) (p=0,386). Eine deutlich höhere Perforationsrate zeigte sich für ältere Patienten: 1,8% (11/607) der  $\geq 70$ -jährigen erlitten diese Komplikation, Patienten unter 70 Jahre nur in 0,3% (1/310) (p=0,069). Höher lag die Rate außerdem bei Patienten mit Duodenaldivertikeln:

2,0% (3/153) gegenüber 1,2% (9/764) bei Patienten mit unauffälligem Duodenum ( $p=0,433$ ). Nach Untersuchungen, deren Ergebnis in einer der Voruntersuchungen bereits richtig diagnostiziert wurde, trat mit 0,7% (2/300) die Komplikation seltener auf als in solchen ohne korrekte Vordiagnostik mit 1,1% (4/362) ( $p=0,694$ ).

Fälle, in denen ein Precut durchgeführt wurde, zeigen mit 6,4% (7/110) eine signifikant höhere Perforationsrate als Fälle, in denen nur eine konventionelle Papillotomie ohne Precut zur Anwendung kam mit 0,7% (3/437) ( $p=0,001$ ). Für Patienten, denen eine Biopsie entnommen wurde, betrug die Perforationsrate 2,9% (1/35), für Patienten ohne Biopsieentnahme 1,2% (11/882) ( $p=0,375$ ). In keinem der Fälle, in denen eine Bürstenzytologie genommen wurde, kam es zu einer Perforation.

In sechs der zwölf Fälle war der weitere Verlauf unter konservativer Therapie komplikationslos. Drei weitere Patienten wurden in Folge operiert mit ebenfalls komplikationslosem Verlauf. Drei Patienten verstarben nach stattgehabter Perforation: eine 90-jährige Patientin erhielt nach Bestätigung der Perforation zunächst eine operative Anlage einer T-Drainage, in einer second-look-OP zeigte sich dann das Bild eines ausgeprägten Mesenterialinfarktes, die Patientin verstarb bei infauster Prognose drei Tage nach der ERCP. Eine 87-jährige Patientin entwickelte nach der ERCP mit dokumentiertem Paravasat sowohl eine Post-ERCP-Pankreatitis als auch ein akutes Abdomen mit instabilen Kreislaufverhältnissen. Sie verstarb zwei Tage nach der Intervention. Eine 77-jährige Patientin mit vorbekanntem Pankreaskarzinom wurde nach der Intervention kreislaufinstabil und in Folge reanimationspflichtig. Computertomografisch wurde die Perforation bestätigt. Es lag eine auf den Fall zutreffende Patientenverfügung vor, die weitere intensivmedizinische Maßnahmen ausschloss. Die Patientin verstarb noch am Untersuchungstag.

### **3.9.2.3 Nachblutung**

In 11 Fällen kam es postinterventionell zu einer relevanten, behandlungsbedürftigen Nachblutung, das entspricht einer Rate von 1,2%. Das mittlere Patientenalter betrug 82,1 Jahre (66 – 97 Jahre). 45,5% ( $n=5$ ) waren männlichen, 54,5% ( $n=6$ ) weiblichen Geschlechts. Bei einem Patienten trat die

Komplikation in Kombination mit einer Post-ERCP-Pankreatitis auf. Die Ergebnisse der Untersuchungen, nach denen es zu einer relevanten Blutung gekommen war, zeigt Tabelle 21.

**Tabelle 21: ERCP-Ergebnis bei Komplikation Nachblutung nach ERCP im Krankenhaus Biberach 2010 - 2014.** CDL: Choledocholithiasis, ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, V.a.: Verdacht auf.

Ergebnis	Anzahl	Prozent
Choledocholithiasis	6	54,5
Ausschluss CDL / V.a. spontanen Steinabgang	3	27,3
Cholecystolithiasis	1	9,1
Papillenkarzinom	1	9,1

Bezüglich Geschlecht gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit dieser Komplikation: sowohl unter männlichen (5/405) als auch unter weiblichen Patienten (6/512) betrug die Rate an Nachblutungen 1,2%. Deutlich erhöht war die Nachblutungsrate bei älteren Patienten:  $\geq 70$ -Jährige waren in 1,6% (10/607), unter 70-Jährige in 0,3% (1/310) betroffen ( $p=0,110$ ). Beim Vorliegen von Duodenaldivertikeln kam es in 2,6% (4/153) der Untersuchungen postinterventionell zu einer Blutungskomplikation, ohne Duodenaldivertikel in 0,9% (7/764) ( $p=0,095$ ). Kein Unterschied zeigte sich bei Untersuchungen, deren Ergebnis korrekt vordiagnostiziert war und solchen, in denen dies nicht gelang: Nachblutungen traten in beiden Gruppen in 1,7% (5/300 bzw. 6/362) auf. Die Durchführung eines Precuts erhöhte die Nachblutungsrate nicht: nach 0,9% (1/110) der Eingriffe mit einem Vorschnitt kam es im Verlauf zu einer Blutung gegenüber 2,3% (10/437) unter Patienten, die eine konventionelle Papillotomie ohne Vorschnitt erhalten hatten ( $p=0,702$ ).

Nach Untersuchungen mit Biopsieentnahme kam es mit 2,9% (1/35) häufiger zur Nachblutung als bei Untersuchungen ohne diese Maßnahme mit 1,1% (10/882)

(p=0,350). Nach Durchführung einer Bürstenzytologie trat in keinem der Fälle eine Nachblutung ein. Als hoch signifikanter Risikofaktor für Nachblutungen erwies sich erwartungsgemäß eine periinterventionell aufgetretene und behandelte Blutung: bei 7,4% (4/54) trat nach periinterventionell gestillter Blutung postinterventionell erneut eine Blutungskomplikation auf. Bei Untersuchungen, in denen während der Eingriffes keine Blutstillung vorgenommen werden musste (hierzu zählen Eingriffe ohne Blutung, jedoch auch spontan sistierende Sickerblutungen) zeigten eine postinterventionelle Blutungsrate von 0,8% (7/863) (p=0,003).

Nach Auftreten der Blutungskomplikation wurde bei allen elf Patienten zunächst eine endoskopische Blutstillung vorgenommen. Die Blutung konnte dadurch bei neun der Patienten erfolgreich behandelt werden. Ein operativer Eingriff zur Blutstillung war bei einem 83-jährigen Patienten nötig. Bei einem 88-jährigen Patienten in stark reduziertem Allgemeinzustand wurden insgesamt drei Versuche einer endoskopischen Blutstillung unternommen. Beim letzten Eingriff, in dem ein Wechsel eines Plastikstents auf einen Metallstent geplant war, kam es nach Entfernung des Stents zu einem Sättigungsabfall mit Zyanose, der Eingriff musste abgebrochen werden. Der Patient verstarb im weiteren Verlauf des Tages. (siehe 3.9.1.3.).

### 3.9.2.4 Cholangitis

Eine Cholangitis entwickelte sich nach 0,5% (n=5) der Eingriffe. Das mittlere Alter dieser Patientengruppe betrug 82,4 Jahre (73 – 93 Jahre). Drei der Patienten waren männlich, zwei weiblich. Bei einem Patienten trat die Komplikation in Kombination mit einer Post-ERCP-Pankreatitis auf. Die Ergebnisse der Untersuchungen, nach denen es zu einer Cholangitis kam, zeigt Tabelle 22.

**Tabelle 22: ERCP-Ergebnis bei Komplikation Cholangitis nach ERCP im Krankenhaus Biberach 2010 - 2014.** ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie.

Ergebnis	Anzahl	Prozent
Choledocholithiasis	2	40,0
Pankreaskarzinom	1	20,0
Lebermetastase bei Kolon-Karzinom	1	20,0

Lymphknotenmetastase bei Magenkarzinom	1	20,0
--	---	------

Unter männlichen Patienten betrug die Rate 0,7% (3/405), unter weiblichen 0,4% (2/512) ( $p=0,660$ ). Betrachtet man nur die Patientengruppe ab 70 Jahren, so lag die Cholangitisrate bei 0,8% (5/607), Patienten vor dem 70. Lebensjahr waren von dieser Komplikation nicht betroffen ( $p=0,174$ ). Das Vorliegen von Duodenaldivertikeln hat sich in der Studie nicht als Risikofaktor für die Entstehung einer Cholangitis erwiesen: nach keinem der 153 Eingriffe mit dokumentierten Divertikeln kam es zu einer Cholangitis. Nach Untersuchungen mit korrekter Vordiagnostik trat die Cholangitis in 0,3% (1/300) auf, bei solchen, in denen dies nicht gelang, in 0,6% (2/362) ( $p=1,000$ ).

Eine signifikant erhöhte Komplikationsrate zeigte sich auch hier wieder für Patienten, bei denen ein Vorschnitt durchgeführt werden musste: 2,7% (3/110) entwickelten postinterventionell eine Cholangitis, bei Patienten, die eine konventionelle EPT ohne Precut erhalten hatten in keinem Fall ( $p=0,008$ ). Bei zwei weiteren Patienten mit Cholangitis bestand ein Z.n. EPT in früherer Sitzung ohne Erweiterungs- oder Precut-Papillotomie. Eine tendenziell, wenn auch nicht signifikant erhöhte Rate, zeigte sich für Eingriffe, bei denen eine Bürstenzytologie durchgeführt wurde: 2,7% (1/37) gegenüber 0,5% (4/880) bei Fällen ohne Bürstenzytologie ( $p=0,186$ ). Nach Eingriffen mit Biopsieentnahme kam es in keinem Fall zu einer Cholangitis. Für Fälle mit durchgeführter Gallengangdarstellung betrug die Rate 0,6% (5/785), nach Eingriffen ohne Cholangiografie trat diese Komplikation nicht auf.

Bei vier der Patienten mit postinterventionell entwickelter Cholangitis war der weitere Verlauf unter konservativer Therapie komplikationslos. Bei dem 81-jährigen Patienten, der zusätzlich eine Post-ERCP-Pankreatitis entwickelte, kam es zu einer akuten Niereninsuffizienz.

## 4. Diskussion

Obwohl sich die ERCP seit ihrer Einführung vor fast 5 Jahrzehnten mittlerweile zu einem Standardeingriff der Gastroenterologie entwickelt hat, der selbst in vielen Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung routinemäßig zur Anwendung kommt, bleibt sie ein invasiver Eingriff mit einer, im Vergleich z.B. zu Gastroskopie, Koloskopie oder Endosonografie, nicht unerheblichen Komplikationsrate. Untersuchungen zu Komplikationen der ERCP sowie deren Präventionsmöglichkeiten werden regelmäßig durchgeführt mit der Absicht, das klinische Outcome nach ERCP zu verbessern. Mit 917 Untersuchungen verfügt die vorliegende Studie über eine repräsentative Untersuchungsanzahl, um einen kritischen Vergleich mit der aktuell vorliegenden Literatur vorzunehmen. Es wurden die Raten der wichtigsten untersuchungsassoziierten Komplikationen berechnet. Diese lagen, mit Ausnahme der Hohlorganperforation, im unteren Bereich der angegebenen Raten in ähnlichen Arbeiten. Als wichtige Maßnahme zur Vermeidung von Komplikationen erwies sich eine strenge Indikationsstellung durch korrekte bildgebende Vordiagnostik. Hierbei leistete die Endosonografie den besten Beitrag. Die PEP-Rate konnte durch rektal verabreichtes Diclofenac nicht gesenkt werden.

### 4.1. Allgemeine Patientencharakterisierung

Insgesamt wurden in der Studie 917 Untersuchungen an 605 Patienten ausgewertet. 55,8% der Patienten waren weiblichen, 44,2% männlichen Geschlechts. Hier kommt v.a. die erhöhte Prävalenz der Cholelithiasis unter Frauen zum Ausdruck [54]. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 71,5 Jahren und damit deutlich höher, als in den meisten prospektiven Studien zur untersuchten Thematik. In einer Meta-Analyse von *Andriulli et al.* wies nur eine von 21 ausgewerteten prospektiven Studien mit 73 Jahren ein höheres mittleres Alter der Patienten auf als die Population der vorliegenden Studie [4].

Bei 16,7% der Untersuchungen wurden Duodenaldivertikel dokumentiert. Dabei handelt es sich um sackförmige Ausstülpungen der Duodenalwand, welche häufig im Bereich der Vater'schen Papille lokalisiert sind. Die genaue Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung ist nicht bekannt, da Duodenaldivertikel häufig

asymptomatisch sind. In ERCP-Studien werden Werte zwischen 5 und 27% angegeben mit einem mittleren Wert von etwa 17% [41]. Bei Patienten mit Duodenaldivertikeln wird eine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis beobachtet. Als Ursache wird eine externe Kompression des DHC durch das Divertikel vermutet, wodurch es zum einen zu einer Stase der Galle, zum anderen zu einem erniedrigten Verschlussdruck des Sphincter Oddi mit konsekutivem Aufsteigen  $\beta$ -Glucuronidase-produzierender Bakterien ins pankreatobiliäre System kommt, wodurch die Lithogenese gefördert wird [17]. Bei der ERCP wird die Kanülierung der Papille durch Vorliegen juxtapapillärer Divertikel häufig erschwert [34]. Dies spiegelt sich auch in der vorliegenden Studie wider: bei 9,8% (90/917) der Untersuchungen gelang die Sondierung der Papille nicht, unter diesen Fällen lag in 25,6% (n=23) ein juxtapapilläres Divertikel vor, in weiteren 12,2% (n=11) waren die Patienten im Bereich des Magens/Duodenums voroperiert, am häufigsten bestand hier ein Z.n. Billroth-II-Operation.

#### **4.2. Komplikationsraten**

Die angegebenen Komplikationsraten der ERCP liegen im Bereich von 4-11% und variieren selbst in ähnlich angelegten Studien oft deutlich [42,44,62,63,65]. Gründe hierfür sind vor allem unterschiedliche Definitionen der Komplikationen, aber auch die Gründlichkeit des Studienprotokolls für die Detektion der Komplikationen, Unterschiede im Patientenkollektiv und dessen vorhandenen Risikofaktoren sowie Unterschiede im Spektrum zur Anwendung gebrachter technischer Verfahren wie der Platzierung von Pankreasstents oder unterschiedlicher Endpunkte der Therapie [33]. In unserer vorliegenden Studie folgten wir bei der Definition der Komplikationen weitgehend den Konsensus-Kriterien von *Cotton et al.* [20]. Bei der Post-ERCP-Pankreatitis wurde statt einer Erhöhung der Serumamylase eine dreifache Erhöhung der Lipase in Verbindung mit einer typischen Klinik über 24 Stunden nach ERCP als Kriterium herangezogen. Die Lipase hat sich in den vergangenen Jahren zum bevorzugten Biomarker der akuten Pankreatitis entwickelt, da sie sensitiver und spezifischer für eine akute Pankreatitis ist als die Amylase, letztere kann zudem etwa durch Erkrankungen der Speicheldrüsen (z.B. Parotitis) erhöht sein [10,57]. Von einer relevanten Nachblutung wurde ausgegangen, wenn nach der Intervention klinische Blutungszeichen wie Teerstuhl oder Hämatemesis in Verbindung mit einem HB-Abfall  $\geq 2$  g/dl auftraten. Obwohl dieser Grenzwert von 2 g/dl von *Cotton*

*et al.* bei ihrer Definition der Konsensus-Kriterien nicht explizit herangezogen wurde, hat er sich bei der Definition dieser Komplikation in der Mehrheit der Studien etabliert [42,44,62,63,65].

Neben den vier wichtigsten und häufigsten postinterventionellen Komplikationen Post-ERCP-Pankreatitis, Perforation, Nachblutung und Cholangitis wurden in der vorliegenden Arbeit auch periinterventionelle Komplikationen erfasst. Hierzu zählten direkt behandlungsbedürftige Blutungen während des Eingriffes, Kontrastmittel-Paravasate, technisch bedingte Komplikationen sowie Anästhesie-assoziierte Komplikationen. Speziell die ersten drei werden bei Studien zu Komplikationen der ERCP i.d.R. nicht als Komplikation betrachtet und erfasst. Bei den Anästhesie-assoziierten Komplikationen kommt in der Vorliegenden Arbeit der Umstand hinzu, dass exakte Informationen zur Sedierung nur bei 679 von 917 eingeschlossenen Untersuchungen vorlagen und ausgewertet werden konnten. Diese Umstände erschweren die Angabe einer Gesamtkomplikationsrate in der Studie und den Vergleich mit Gesamtkomplikationsraten in der Literatur. Es ist davon auszugehen, dass auch in Fällen, in denen kein Überwachungsprotokoll vorlag und es zu schwerwiegenden Komplikationen durch die Sedierung gekommen war, insbesondere, wenn dadurch die Untersuchung abgebrochen werden musste, diese im allgemeinen Untersuchungsprotokoll erwähnt wurden. So z.B. geschehen bei dem unter 3.9.1.3. beschriebenen Fall eines 88-jährigen Patienten mit relevantem Sättigungsabfall, welcher im weiteren Verlauf verstorben war. Wertet man solche Fälle als relevante Komplikation, in denen die ERCP aufgrund eines Sättigungsabfalles abgebrochen wurde, so trat dies in der gesamten Untersuchungsreihe in vier Fällen auf. Postinterventionell kam es in 5,8% der Untersuchungen (53/917) zu Komplikationen (PEP, Nachblutung, Perforation, Cholangitis), zählt man hierzu noch die vier Fälle eines relevanten Sättigungsabfalles, so liegt die Gesamtkomplikationsrate bei 6,2% (57/917).

Im Untersuchungszeitraum traten vier Todesfälle in Folge der ERCP auf, dies entspricht einer Mortalitätsrate von 0,4%. In allen vier Fällen handelte es sich um Patienten in hohem Alter und/oder maligner Vorerkrankung: drei der Patienten waren mindestens 87 Jahre alt, eine 77-jährige Patientin litt an einem Pankreaskarzinom. Drei Patienten verstarben in Folge einer Perforation, ein Patient nach rezidivierender Nachblutung. Im Vergleich zur Literatur liegt die

Mortalitätsrate in unserer Studie im oberen Bereich der Mortalitätsraten in vergleichbaren Arbeiten: *Wang et al.* 0,26% [63], *Vanderfoort et al.* 0,16%, *Masci et al.* 0,12% [44]. Bei *Freeman et al.* betrug die Mortalitätsrate ebenfalls 0,4%, allerdings wurden hier nur Fälle mit durchgeführter EPT betrachtet [32]. *Loperfido et al.* unterschieden in ihrer Arbeit zwischen rein diagnostischer und therapeutischer ERCP. Für diagnostische ERCP betrug die Mortalitätsrate 0,21%, für therapeutische 0,49% [42]. Mit Ausnahme einer Untersuchung (Messung der Cystikusstumpfläße als präoperative Diagnostik) handelte es sich bei den von uns ausgewerteten Untersuchungen ausschließlich um Eingriffe mit therapeutischer Intention, Grund hierfür ist die Verfügbarkeit und Anwendung weniger invasiver bildgebender Verfahren, wodurch die rein diagnostische ERCP mittlerweile zunehmend als obsolet angesehen wird [19]. Beim Vergleich der Mortalitätsrate der vorliegenden Arbeit mit Werten der Literatur ist jedoch das deutlich höhere Durchschnittsalter im untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich zum Großteil der betrachteten Vergleichsarbeiten zu beachten.

Im Folgenden werden die wichtigsten Komplikationen, deren Häufigkeiten und begünstigende Risikofaktoren im Einzelnen diskutiert.

#### **4.2.1. Post-ERCP-Pankreatitis**

Eine akute Pankreatitis in Folge der ERCP gilt als häufigste Komplikation des Eingriffs. Die Morbiditätsraten in der Literatur schwanken stark und bewegen sich aus oben genannten Gründen zwischen 1 - 15% [14,32,40,42,44,62,63,65], laut *Freeman* mit einer mittleren Rate um 5% [33]. In der vorliegenden Arbeit kam es in 28 Fällen zu einer Post-ERCP-Pankreatitis, dies entspricht einer Rate von 3,1%, sie liegt damit geringfügig niedriger als die durchschnittlichen Komplikationsraten in der Literatur. Obwohl es sich bei der Post-ERCP-Pankreatitis in den meisten Fällen um eine milde bis moderate Form einer akuten Pankreatitis handelt, die jedoch in der Regel zu einer Verlängerung des Klinikaufenthaltes führt, sind auch schwere bis hin zu letale Verläufe möglich. Der Identifikation von patienten- und methodenabhängigen Risikofaktoren sowie die Möglichkeiten deren Vermeidung nehmen daher eine wichtige Rolle bei Studien zur ERCP ein. Weibliches Geschlecht als Risikofaktor wurde in Studien immer wieder bestätigt [14,63], die genaue Ursache für diesen Umstand bleibt jedoch unklar. Diskutiert wird die Rolle

der Sphincter-Oddi-Dysfunktion (SOD), welche überwiegend bei Frauen vorkommt, insbesondere nach Cholezystektomie [31]. Auch in unserem Kollektiv waren weibliche Patienten häufiger von der PEP betroffen, dasselbe gilt für die Risikofaktoren junges Patientenalters (hier: <70 Jahren), dem Vorliegen von Duodenaldivertikeln sowie der Durchführung eines Precuts. Bei letzterem lässt sich aus den vorliegenden Daten jedoch nicht erörtern, ob die Durchführung des Vorschnitts selbst einen unabhängigen Risikofaktor darstellt oder vielmehr die in diesen Fällen zu vermutende vorausgegangene schwierige Sondierung der Papille mit wiederholten Kanülierungsversuchen. Um diese Frage beantworten zu können wäre in einer weiteren Untersuchung die Anzahl der Sondierungsversuche oder die Zeit bis zur erfolgreichen Sondierung zu erheben, beide Informationen wurden jedoch regelhaft nicht dokumentiert. In einer aktuellen, prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei schwieriger Kanülierung die frühe Anwendung eines Precuts die Inzidenz der PEP sogar signifikant reduzieren kann [43].

Einen wichtigen Einfluss zeigte sich für eine enge Indikationsstellung der ERCP: nach Untersuchungen, deren Ergebnis bereits durch eine bildgebende Voruntersuchungen korrekt vordiagnostiziert werden konnte, kam es deutlich seltener zu einer PEP als bei Untersuchungen, in denen dies nicht gelang. Eine hohe PEP-Rate zeigte sich mit 5,7% auch bei Patienten, bei denen eine Biopsie der Papille vorgenommen wurde. Als Pathomechanismus wird hier ein erhöhter Druck im Pankreasgang durch ein Hämatom bzw. Ödem nach der Biopsieentnahme angenommen [56], gleiches gilt für den Risikofaktor eines Kontrastmittel-Paravasates während der Untersuchung. In unserer Untersuchungsreihe kam es in 9,1% nach einem beobachteten Paravasat zu einer PEP. In diesen Fällen könnte bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (z.B. junger, weiblicher Patient, Z.n. PEP) die routinemäßige, prophylaktische Einbringung eines Pankreasstents die PEP-Rate reduzieren [46]. Die European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) empfiehlt in ihrer 2014 aktualisierten Leitlinie zur PEP-Prophylaxe die Einbringung eines 5F-Pankreasstents bei Risikokonstellationen [26].

Signifikant erhöht war mit 12,5% die PEP-Rate bei Patienten, bei denen eine Pankreasgangdarstellung erfolgt war. Als Risikofaktor für die Entstehung einer PEP lange bekannt, wird die Darstellung des Pankreasganges mittlerweile nach

Möglichkeit vermieden, insbesondere wiederholte Injektionen und die Parenchymografie. Dennoch kommt es gelegentlich zur unbeabsichtigten Injektion von Kontrastmittel in den Pankreasgang [8]. Insgesamt kam es in 24 Fällen zu einer Darstellung des Pankreasganges, in jedem vierten Fall wurde anschließend ein Pankreasstent zur PEP-Prophylaxe eingebracht, einer dieser Patienten entwickelte dennoch eine Post-ERCP-Pankreatitis.

Der präventive Effekt rektal verabreichter NSAR gilt als gut belegt und wird von der ESGE für alle Patienten ohne Kontraindikation empfohlen [26,27]. Demgegenüber steht eine aktuelle, randomisierte kontrollierte Studie, in der rektal verabreichtes Indomethacin keinen präventiven Effekt zeigte [40]. In der vorliegenden Arbeit konnte durch die, ab Mai 2014 durchgeführte rektale Applikation von 100mg Diclofenac ebenfalls keine Verringerung der PEP-Rate erzielt werden: sie lag mit 3,3% sogar geringfügig höher als bei Patienten, die kein Diclofenac erhalten hatten mit 3,0%. Zu beachten ist hierbei jedoch die geringe Fallzahl von nur 153 Untersuchungen, bei denen Diclofenac zum Einsatz kam. Fünf Patienten davon entwickelten eine PEP. Wäre nur ein Patient weniger von der Komplikation betroffen gewesen, so läge die PEP-Rate in dieser Kohorte bei 2,6% und somit deutlich unter der Rate ohne medikamentöse Prävention. Zur abschließenden Beurteilung der Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe durch NSAR in der Abteilung sind somit weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen in der Zukunft nötig.

#### **4.2.2. Hohlorganperforation**

Die Angaben von Perforationsraten bewegen sich in der Literatur zwischen 0,1% und 1,3% [16,59,62,63,65]. In der vorliegenden Studie wurde eine Perforation in 12 Fällen bestätigt, dies entspricht einer Rate von 1,3%. Sie liegt damit im oberen Bereich der o.g. Komplikationsraten. Auffällig ist das mit 83,1 Jahren hohe mittlere Alter der betroffenen Patienten. Nur ein Patient war unter 70 Jahre alt. Hier kommt offenbar wieder das hohe mittlere Patientenalter von 70,8 Jahren in der untersuchten Studienpopulation zum Tragen. In den Arbeiten von *Christensen et al.* sowie *Suissa et al.* mit ähnlich hohen Perforationsraten (1,1% bzw. 1,3%) lag das mittlere Patientenalter mit 63 bzw. 63,4 Jahren deutlich niedriger als in unserem Kollektiv. In unserer Studie zeigt ein Patientenalter  $\geq 70$  Jahre keinen

signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer Perforation, verfehlte das Signifikanzniveau jedoch nur knapp. Patienten < 70 Jahren waren nur in 0,3% von einer Perforation betroffen,  $\geq$  70-jährige in 1,8%. Weitere, nicht signifikante Risikofaktoren waren Duodenaldivertikel, Nichtgelingen der korrekten Diagnosestellung durch bildgebende Vordiagnostik sowie eine Biopsieentnahme. Als signifikant erwies sich die Durchführung eines Precuts, ein Ergebnis, dass sich mit der Arbeit von *Loperfido et al.* deckt [42]. Auch hier ist wieder zu hinterfragen, ob die erhöhte Perforationsrate ausschließlich in der Intervention selbst begründet liegt oder ob die vermutlich vorausgegangenen, wiederholten Sondierungsversuche zumindest eine gewisse Rolle spielen.

#### **4.2.3. Nachblutung**

Die Nachblutungshäufigkeit variiert in der betrachteten Literatur zwischen 0,8% und 2,0% [16,32,42,44,62,63,65]. In unserem Kollektiv kam es in 1,2% zu einer relevanten Blutungskomplikation. Erneut fällt mit 82,1 Jahren das hohe mittlere Alter der betroffenen Patienten ins Auge. Unter Patienten ab 70 Jahren kam es in 1,6%, bei unter 70-jährigen in nur 0,3% zu einer relevanten Nachblutung. Es ist zu vermuten, dass im untersuchten Patientenkollektiv aufgrund des hohen Durchschnittsalters der Patienten und der damit verbundenen hohen Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen therapiert wird. Die ERCP mit Papillotomie gilt als Eingriff mit hohem Blutungsrisiko, ohne EPT als Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko, je nach Risikokonstellation bezüglich Blutung und thrombembolische Komplikationen wird eine Pausierung der Medikation empfohlen [24]. In der vorliegenden Studie wurde die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente nicht erfasst, es lässt sich somit keine Aussage bzgl. Erhöhung des Blutungsrisikos durch bestimmte Substanzen oder die Abhängigkeit der Blutungshäufigkeit von der Dauer einer etwaigen Pausierung machen. Eine derartige Auswertung wäre für zukünftige Studien zu Komplikationen der ERCP in Biberach wünschenswert, um eine differenzierte Aussage zur jeweils individuellen Risikokonstellation der Patienten für eine Blutungskonstellation treffen zu können.

Nach Untersuchungen bei Patienten mit Duodenaldivertikeln lag die Nachblutungsrate mit 2,6% tendenziell, wenn auch nicht signifikant höher als bei Patienten ohne Duodenaldivertikel mit 0,9%. Auch hier ist in vielen Fällen wieder von einer erschwerten Kanülierung und verlängerten Untersuchungsdauer auszugehen, ebenso wie bei Untersuchungen mit angewandtem Precut. Dennoch zeigten Patienten, bei denen ein Vorschnitt durchgeführt wurde, mit 0,9% erstaunlicherweise sogar eine geringere Nachblutungsrate als Patienten mit ausschließlich konventioneller EPT mit 2,3%. Sicherlich eines der erstaunlichsten Ergebnisse unserer Untersuchung. Über die Gründe dieses Sachverhaltes kann nur spekuliert werden, denkbar ist, dass bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (z.B. fortgeführte Einnahme von TAH oder Antikoagulanzen, Gerinnungsstörungen, Leberzirrhose etc.) bewusst auf eine Precut-Papillotomie verzichtet wurde, aufgrund der Prädisposition es letztlich doch gehäuft zu Blutungen kam. Die meisten Studien zeigten bei Anwendung des Precuts ein ähnliches Blutungsrisiko wie bei ausschließlicher Anwendung der konventionellen EPT [33], dies gilt in unserer Untersuchung für periinterventionelle, direkt behandelte Blutungen: diese traten in Fällen mit Precut in 9,1%, bei EPT ohne Precut in 9,8% auf. Keinen Unterschied in der Nachblutungshäufigkeit zeigte sich für Untersuchung mit oder ohne korrekter bildgebender Vordiagnostik, in beiden Gruppen lag sie bei 1,7%. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine enge Indikationsstellung auf die Entstehung von Blutungen weniger Einfluss hat als beispielsweise bei der Post-ERCP-Pankreatitis.

Der klare Zusammenhang von periinterventionell aufgetretenen und behandelten Blutungen auf die Entstehung von Nachblutungen überrascht nicht, in solchen Situationen sollte eine engmaschigere und ggf. verlängerte Nachbeobachtung des Patienten, z.B. über Blutbildkontrollen erfolgen, eine Entlassung direkt nach der Untersuchung sollte unterbleiben (vgl. 1.2).

#### **4.2.4. Cholangitis**

In den zitierten Studien kam es in 0,6 – 1% der Fälle zu einer Cholangitis [32,42,44,62,65]. Mit 0,5% liegt die Cholangitisrate im untersuchten Kollektiv geringfügig darunter. Auch bei der Cholangitis waren v.a. ältere Patienten betroffen, das Durchschnittsalter betrug 82,4 Jahre, keiner der Patienten unter 70

Jahren war von einer Cholangitis betroffen. Als signifikant erwies sich von den Risikofaktoren lediglich die Durchführung eines Precuts, eine erhöhte Rate zeigten sich außerdem unter den Fällen mit durchgeführter Bürstenzytologie, außerdem mit 0,6% bei Fällen, in denen eine korrekte bildgebende Vordiagnostik nicht gelang.

Da eine akute Cholangitis i.d.R. immer auf dem Boden einer biliären Obstruktion entsteht [67], lässt sich in vielen Fällen die Frage schwer beantworten, ob eine Cholangitis letztlich eine echte Komplikation der durchgeführten ERCP darstellt, oder ob eine Bakterioblie und die damit verbundene, beginnende Inflammation bereits vor der ERCP aufgrund der zu behandelnden Gallenwegsobstruktion eingesetzt hatten.

#### **4.2.5. Periinterventionelle Komplikationen**

Bei den meisten der verglichenen Studien fällt auf, dass periinterventionell aufgetretene Ereignisse nicht als Komplikationen gewertet wurden, der Vergleich der erhobenen Daten mit der Literatur fällt daher schwer. Ein folgenloses Kontrastmittel-Paravasat oder eine erfolgreich terminierte Blutung während des Eingriffes ohne weitere Nachblutung stellen für den Patienten im engeren Sinn auch keine Komplikation dar, da der weitere Erkrankungs- bzw. Genesungsverlauf nicht beeinflusst wird. Vielmehr stellen diese Ereignisse Risikofaktoren für „echte“, postinterventionelle Komplikationen dar, die den weiteren Krankheitsverlauf und das „Outcome“, d.h. den klinischen Endzustand beeinflussen. Als Beispiel sei das KM-Paravasat genannt, nach dessen Dokumentation es in unserer Studie in 9,1% zu einer Post-ERCP-Pankreatitis kam.

Lediglich Anästhesie-assoziierte Komplikationen während der ERCP sind regelmäßig Gegenstand von Untersuchungen. In unserer Studie konnten vollständige Daten zur Patientensedierung nur in 679 der 917 Eingriffe (74%) erhoben werden. Grund hierfür war der Umstand, dass das Sedierungsprotokoll im untersuchten Zeitraum nicht digital gespeichert, sondern ausschließlich in physischer Form in Archiven hinterlegt war. Ein vollständiger Zugang zu den benötigten Akten war insbesondere im Fall des 2012 geschlossenen Kreiskrankenhauses Ochsenhausen, dessen Patienten zur ERCP nach Biberach verlegt wurden, nicht mehr möglich. Wir entschieden uns daher, lediglich die komplett vorhandenen Daten zur Sedierung auszuwerten. Sie entsprechen jedoch

nicht den absoluten Komplikationszahlen der gesamten Untersuchungsreihe. In den betrachteten Fällen kam es in 2,2% der Eingriffe zu einer Anästhesie-assoziierten Komplikation, wobei in einem Fall die Untersuchung aufgrund erschwerter Sedierbarkeit abgebrochen werden musste, in 14 Fällen kam es zu einem relevanten Sauerstoff-Sättigungsabfall. Ein solcher Sättigungsabfall unter 90% stellt nicht grundsätzlich eine bedrohliche Situation dar, häufig genügt eine erhöhte Sauerstoffzufuhr über eine Nasensonde, eine Pausierung der Sedierung sowie ggf. das Einlegen eines Guedel- oder Wendeltubus, um wieder eine suffiziente Oxygenierung zu erreichen [52].

In einer retrospektiven Studie von *Rex et al.* zur Sicherheit von Endoskopiker-geleiteten Propofol-Sedierungen wurden nur solche Ereignisse genannt, in denen zumindest eine Maskenbeatmung notwendig wurde. In 0,1% der Fälle wurde eine solche Maskenbeatmung angewandt, in 0,002% eine endotracheale Intubation. Unter den 646.080 Untersuchungen kam es zu vier Todesfällen (0,0006%) [50]. In unserer Untersuchung war bei keinem der Patienten eine Maskenbeatmung oder Intubation notwendig, fünf Patienten erhielten einen Wendel- bzw. Guedel-Tubus.

Ein fortgeschrittenes Patientenalter gilt als Risikofaktor für eine Hypoxie unter Sedierung bei endoskopischen Eingriffen [52], in unserer Untersuchung traf dies nicht zu: < 70-jährige Patienten waren sogar geringfügig häufiger Betroffen als solche  $\geq 70$  Jahre. Eine zu rasche Applikation von Propofol ließ sich aus den vorliegenden Daten nicht als ursächlich für Hypoxien erweisen: Abbildung 12 vergleicht die applizierte Menge Propofol pro Zeiteinheit zwischen Patienten mit und ohne stattgehabte Hypoxie. Die verabreichte Propofolmenge lag bei zwölf der 14 Patienten mit Sättigungsabfall sogar unterhalb der linearen Trendlinie der verabreichten Propofolmenge pro Zeiteinheit unter allen Patienten mit vorliegenden Anästhesie-Daten. Bei Patienten mit stattgehabtem Sättigungsabfall betrug die applizierte Propofolmenge 5,0 mg pro Minute Untersuchungsdauer, in der Gesamtkohorte mit Überwachungsprotokoll 6,1 mg pro Minute. Denkbar ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass es nach Eintreten einer Hypoxie zur Pausierung der Propofol-Applikation kam und daher die verabreichte Gesamtmenge pro Zeit geringer ausfiel als im Mittel aller Patienten. Als Schwachpunkt der Studie ist hier zu nennen, dass der BMI der Patienten, bzw. die verabreichte Menge Propofol pro kg Körpergewicht aus den vorliegenden Daten

nicht erhoben werden konnte. Auffällig hoch war die Hypoxie-Rate unter Patienten, die zusätzlich zu Propofol Diazepam erhalten hatten. Für Midazolam ließ sich dieser Trend nicht bestätigen. Vor dem Hintergrund dieser Zahlen empfiehlt sich eine zurückhaltende Anwendung einer zusätzlichen Diazepam-Applikation.

Keine der stattgehabten Anästhesie-assoziierten Komplikationen hatte seine Ursache in zu geringen personellen Voraussetzungen der Untersuchung: an 6% der Untersuchungen waren, zumindest laut Untersuchungsprotokoll, weniger als 3 Personen beteiligt. In keiner dieser Untersuchungen kam es zu einer Komplikation in Zusammenhang mit der Sedierung.

#### **4.3. Die Rolle einer suffizienten Vordiagnostik vor ERCP**

Bei Betrachtung der vier Hauptkomplikationen der ERCP fällt die Wichtigkeit einer suffizienten Vordiagnostik und der damit verbundenen engen Indikationsstellung zur ERCP auf: bei drei der vier wichtigsten Komplikationen lag die Komplikationsrate geringer, wenn das Ergebnis der ERCP bereits durch andere bildgebende Verfahren korrekt diagnostiziert werden konnte. Hier bestätigt sich wieder die Aussage von *P.B. Cotton*: „ERCP is most dangerous for people who need it least“ [21]. Bestand eine gesicherte Indikation im Sinne einer korrekt vorab diagnostizierten Pathologie, war die folgende ERCP komplikationsärmer. Lediglich bei der Rate von Nachblutungen zeigte sich kein Unterschied durch korrekte Vordiagnostik. Betrachtet man die Daten zur Vordiagnostik genauer, so fällt die herausragende Bedeutung der Endosonografie in Auge. Verglichen wurden die Ergebnisse bildgebender Vordiagnostik und ERCP für die CDL sowie erstdiagnostizierte Pankreas-, Papillen- und cholangiozelluläre Karzinome. Bei den ersten drei der genannten zeigte die EUS mit deutlichem Abstand die beste Sensitivität gegenüber transabdomineller Sonografie, CT und MRT. Lediglich beim CCC lag die Rate korrekter Vordiagnosen mit 71,4% leicht unter der Rate des CT mit 75%. Zwar handelt es sich bei der Endosonografie um eine invasive Methode, jedoch rechtfertigt die überlegene Diagnoseleistung, das Fehlen einer Strahlenbelastung sowie die geringeren Kosten gegenüber CT und v.a. MRT die Anwendung der EUS vor jeder ERCP in Fällen, in denen eine transabdominelle Sonografie keinen klaren Befund erbrachte.

#### 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Trotz ihrer nicht zu unterschätzenden Komplikationsraten bleibt die ERCP durch ihre interventionellen Möglichkeiten wie der Papillotomie, der Konkremententfernung und dem Einbringen von Gallengang- und Pankreasstents der Goldstandard bei der Behandlung von obstruktiven Erkrankungen des biliopankreatischen Systems. Die Komplikationsraten der ausgewerteten Untersuchungen am Krankenhaus Biberach bewegen sich bezüglich Post-ERCP-Pankreatitis, Nachblutung und Cholangitis im Vergleich zu Daten der Literatur im unteren Bereich, lediglich bei Hohlorganperforationen lag die Komplikationsrate im oberen Bereich der Komplikationsraten vergleichbarer Arbeiten. Zu beachten sind bei diesem Vergleich mit den Daten ähnlich gelagerter Studien jedoch zwei wichtige Punkte: zum einen liegt das durchschnittliche Patientenalter im untersuchten Kollektiv deutlich höher als bei den meisten der verglichenen Arbeiten. Zum anderen handelt es sich bei den durchgeführten Eingriffen in Biberach im ausgewerteten Zeitraum fast ausschließlich um therapeutische Eingriffe, in den verglichenen Arbeiten, vor allem denen älteren Datums, z.T. auch um rein diagnostische Eingriffe mit einem entsprechend geringeren Risiko für Komplikationen. So geben *Loperfido et al.* in ihrer Arbeit aus 1998 eine Gesamtkomplikationsrate von 4,0% an, jedoch auch die Komplikationsrate getrennt für rein diagnostische und therapeutische ERCPs: 1,38% im diagnostischen Arm, 5,4% bei therapeutischen Eingriffen [42]. Vor dem Hintergrund dieser zwei Aspekte können die Ergebnisse der Medizinischen Klinik Biberach als sehr gut betrachtet werden.

Zur weiteren Verringerung von Komplikationen der ERCP sollte immer eine strenge Indikationsstellung durch entsprechende Voruntersuchungen angestrebt werden, hierzu leistete in unserer Untersuchung die Endosonografie den besten Beitrag. Trotz Invasivität der Untersuchung rechtfertigt ihr großer diagnostischer Nutzen gerade in unklaren Situationen, in denen die OBS an ihre Grenzen stößt, ihre Anwendung zur korrekten Indikationsstellung vor jeder ERCP. Bezüglich Verringerung der PEP-Rate sollte gemäß ESGE-Leitlinie bei Patienten mit hohem Risiko die prophylaktische Einlage eines 5-F-Pankreasstents erfolgen [26]. Bei schwieriger Kanülierung sollte ein früher Precut erwogen werden. Obwohl in unserer Untersuchung, bei allerdings geringer Fallzahl keine Verringerung der PEP-Rate durch rektal verabreichte NSAR gezeigt werden konnte, sollte ihre

Anwendung in der Abteilung weiter erfolgen, da ein prognostischer Nutzen in prospektiven, randomisierten Studien gut belegt ist [27]. Eine erneute Auswertung der PEP-Rate mit einer größeren Anzahl von Patienten, die Diclofenac rektal erhalten hatten, erscheint zur weiteren Beurteilung der Wirksamkeit in der Abteilung sinnvoll.

## 5. Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Auswertung von 917 endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikografien (ERCP), die am Krankenhaus Biberach im Zeitraum vom 08.04.2010 bis zum 31.12.2014 an 605 Patienten durchgeführt wurden. Die erhobenen Daten wurden hinsichtlich Patientencharakterisierung, Indikation, Ergebnis der ERCP, deren Vergleich zu Ergebnissen bildgebender Vordiagnostik, interventionellen Maßnahmen sowie der aufgetretenen Komplikationen ausgewertet. Ziel war es, patienten- und methodenabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen in der Biberacher Untersuchungsreihe zu identifizieren sowie der kritische Vergleich der Ergebnisse mit der gastroenterologischen Literatur als Beitrag zur Qualitätssicherung der Abteilung.

Es wurden 512 Frauen (55,8%) und 405 Männer (44,2%) untersucht, das durchschnittliche Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 71,5 Jahre. Zu relevanten Komplikationen kam es in 57 Fällen, dies entspricht einer Gesamtkomplikationsrate von 6,2%. Vier Patienten verstarben in Folge ERCP-assoziierten Komplikationen, dies entspricht einer Mortalitätsrate von 0,4%. Eine Post-ERCP-Pankreatitis entwickelten 28 Patienten, dies entspricht einer Rate von 3,1%. Als relevante Risikofaktoren zeigten sich weibliches Geschlecht, Patientenalter unter 70 Jahren, ein Kontrastmittel-Paravasat während der Untersuchung, Durchführung eines Precuts, Biopsieentnahme sowie Nichtgelingen einer korrekten Vordiagnostik durch andere bildgebende Verfahren. Als signifikanter Risikofaktor erwies sich die Pankreasgangdarstellung. Rektal verabreichtes Diclofenac konnte die Post-ERCP-Pankreatitis-Rate nicht verringern, zu beachten ist jedoch die bisher geringe Fallzahl dieser Präventionsmethode in unserer Untersuchung. Zu einer Perforation kam es in 13 Fällen, dies entspricht 1,3%. Als Risikofaktoren erwiesen sich ein Patientenalter  $\geq$  70 Jahren, männliches Geschlecht, Vorliegen von Duodenaldivertikeln, Biopsieentnahme, Nichtgelingen einer korrekten Vordiagnostik. Ein signifikant erhöhtes Perforationsrisiko bestand in Fällen mit durchgeführtem Precut. Zu relevanten Nachblutungen kam es in 11 Fällen, dies entspricht 1,2% der Untersuchungen. Relevante Risikofaktoren waren ein Patientenalter  $\geq$  70 Jahren, Duodenaldivertikel, Biopsieentnahme sowie als erwartungsgemäß signifikanter

Risikofaktor eine dokumentierte und behandelte periinterventionelle Blutung. Eine Cholangitis trat postinterventionell in 5 Fällen auf, dies entspricht 0,5%. Als relevante Risikofaktoren erwiesen sich ein Patientenalter  $\geq 70$  Jahren sowie eine fehlende korrekte Vordiagnostik, als signifikanter Risikofaktor erwies sich die Durchführung eines Precuts.

Daten zu Anästhesie-assoziierten Komplikationen lagen nur in 679 der 917 Untersuchungen vor, daher erfolgte eine gesonderte Auswertung, die nur bedingt auf das Gesamtkollektiv übertragbar ist. Unter den Fällen mit vorliegendem Überwachungsprotokoll kam es in 15 Fällen, d.h. 2,2% zu einer Anästhesie-assoziierten Komplikation. Aufgrund einer solchen mussten vier dieser Untersuchungen abgebrochen werden. In Fällen mit zusätzlich zu Propofol appliziertem Diazepam, mit oder ohne verabreichtes Midazolam, zeigte sich eine erhöhte Rate von Sättigungsabfällen.

Auffallend in der vorliegenden Arbeit ist die Wichtigkeit einer strengen Indikationsstellung zur ERCP zur Vermeidung von Komplikationen durch eine korrekte bildgebende Vordiagnostik. Den besten Beitrag leistete hierzu die Endosonografie. Im Vergleich mit Daten der Literatur lag die Gesamtkomplikationsrate in der vorliegenden Arbeit geringfügig niedriger, die Mortalitätsrate geringfügig höher als bei ähnlich gelagerten Untersuchungen. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass zum einen das durchschnittliche Patientenalter im untersuchten Kollektiv deutlich über dem der meisten verglichenen Arbeiten liegt, zum anderen es sich in unserer Studie fast ausschließlich um komplikationsbehaftete therapeutische Eingriffe handelt, in verglichenen Arbeiten jedoch häufig ein relevanter Anteil der Untersuchungen aus rein diagnostischen ERCPs besteht. Vor diesem Hintergrund können die Ergebnisse der ERCP in der Medizinischen Klinik Biberach als gut betrachtet werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Adler D G, Baron T H, Davila R E, Egan J, Hirota W K, Leighton J A, Qureshi W, Rajan E, Zuckerman M J, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Faigel D O, Standards of Practice Committee of American Society for Gastrointestinal Endoscopy: ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointestinal endoscopy*, 62: 1-8 (2005)
2. Adler D G, Lieb J G 2, Cohen J, Pike I M, Park W G, Rizk M K, Sawhney M S, Scheiman J M, Shaheen N J, Sherman S, Wani S: Quality indicators for ERCP. *American Journal of Gastroenterology*, 110: 91-101 (2015)
3. Andriulli A, Forlano R, Napolitano G, Conoscitore P, Caruso N, Pilotto A, Di Sebastiano P L, Leandro G: Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks. *Digestion*, 75: 156-163 (2007)
4. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano M R, Spirito F, Pilotto A, Forlano R: Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *American Journal of Gastroenterology*, 102: 1781-1788 (2007)
5. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson M A, Fisher L, Jain R, Evans J A, Appalaneni V, Ben-Menachem T, Cash B D, Decker G A, Early D S, Fanelli R D, Fisher D A, Fukami N, Hwang J H, Ikenberry S O, Jue T L, Khan K M, Krinsky M L, Malpas P M, Maple J T, Sharaf R N, Shergill A K, Dominitz J A: Complications of ERCP. *Gastrointestinal endoscopy*, 75: 467-473 (2012)
6. Ayub K, Imada R, Slavin J: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4)-2004 (2004)
7. Bai Y, Gao F, Gao J, Zou D W, Li Z S: Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis. *Pancreas*, 38: 126-130 (2009)
8. Bailey A A, Bourke M J, Williams S J, Walsh P R, Murray M A, Lee E Y, Kwan V, Lynch P M: A prospective randomized trial of cannulation technique in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*, 40: 296-301 (2008)
9. Bang U C, Nojgaard C, Andersen P K, Matzen P: Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 29: 1078-1085 (2009)
10. Banks P A, Freeman M L, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice guidelines in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, 101: 2379-2400 (2006)

11. Baron T H, Petersen B T, Mergener K, Chak A, Cohen J, Deal S E, Hoffinan B, Jacobson B C, Petrini J L, Safdi M A, Faigel D O, Pike I M, ASGE/ACG Taskforce on Quality in Endoscopy: Quality indicators for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *American Journal of Gastroenterology*, 101: 892-897 (2006)
12. Cennamo V, Fuccio L, Zagari R M, Eusebi L H, Ceroni L, Laterza L, Fabbri C, Bazzoli F: Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy*, 42: 381-388 (2010)
13. Chan H H, Lai K H, Lin C K, Tsai W L, Lo G H, Hsu P I, Wei M C, Wang E M: Effect of somatostatin in the prevention of pancreatic complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 71: 605-609 (2008)
14. Cheng C, Sherman S, Watkins J L, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes J T, Fogel E L, Silverman W B, Dua K S, Aliperti G, Yakshe P, Uzer M, Jones W, Goff J, Lazzell-Pannell L, Rashdan A, Temkit M, Lehman G A: Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *American Journal of Gastroenterology*, 101: 139-147 (2006)
15. Cheung J, Tsoi K K, Quan W, Lau J Y W, Sung J J Y: Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*, 70: 1211-1219 (2009)
16. Christensen M, Matzen P, Schulze S, Rosenberg J: Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointestinal endoscopy*, 60: 721-731 (2004)
17. Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Dadoukis I: The role of juxtapapillary duodenal diverticula in biliary stone disease. *Gastrointestinal endoscopy*, 55: 543-547 (2002)
18. Classen M, Demling L: Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla Vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 99: 496-497 (1974)
19. Cotton P B: Evaluating ERCP is important but difficult. *Gut*, 51: 287-289 (2002)
20. Cotton P B, Lehman G, Vennes J, Geenen J E, Russell R C, Meyers W C, Liguory C, Nickl N: Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointestinal endoscopy*, 37: 383-393 (1991)
21. Cotton P B: ERCP is most dangerous for people who need it least. *Gastrointestinal endoscopy*, 54: 535-536 (2001)
22. Cotton P B: Twenty more ERCP lawsuits: why? Poor indications and communications. *Gastrointestinal endoscopy*, 72: 904 (2010)

23. Cotton P B: Analysis of 59 ERCP lawsuits; mainly about indications. *Gastrointestinal endoscopy*, 63: 378-382 (2006)
24. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Huttli P, Smitten S I, Jakobs R, Jenssen C, Keuchel M, Langer F, Lerch M M, Lynen Jansen P, May A, Menningen R, Moog G, Rosch T, Rosien U, Vowinkel T, Wehrmann T, Weickert U: S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021–022. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 53: E1-E227 (2015)
25. Dowsett J F, Polydorou A A, Vaira D, D'Anna L M, Ashraf M, Croker J, Salmon P R, Russell R C, Hatfield A R: Needle knife papillotomy: how safe and how effective?. *Gut*, 31: 905-908 (1990)
26. Dumonceau J, Andriulli A, Elmunzer B J, Mariani A, Meister T, Deviere J, Marek T, Baron T H, Hassan C, Testoni P A, Kapral C, European Society of Gastrointestinal Endoscopy: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy*, 46: 799-815 (2014)
27. Elmunzer B J, Scheiman J M, Lehman G A, Chak A, Mosler P, Higgins P D R, Hayward R A, Romagnuolo J, Elta G H, Sherman S, Waljee A K, Repaka A, Atkinson M R, Cote G A, Kwon R S, McHenry L, Piraka C R, Wamsteker E J, Watkins J L, Korsnes S J, Schmidt S E, Turner S M, Nicholson S, Fogel E L, U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE): A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 366: 1414-1422 (2012)
28. Enns R, Eloubeidi M A, Mergener K, Jowell P S, Branch M S, Pappas T M, Baillie J: ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy*, 34: 293-298 (2002)
29. Ferreira L E, Baron T H: Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *The American Journal of Gastroenterology*, 102: 2850-2858 (2007)
30. Folsch U R, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers R A, Creutzfeldt W: Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 336: 237-242 (1997)
31. Freeman M L, DiSario J A, Nelson D B, Fennerty M B, Lee J G, Bjorkman D J, Overby C S, Aas J, Ryan M E, Bochna G S, Shaw M J, Snady H W, Erickson R V, Moore J P, Roel J P: Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*, 54: 425-434 (2001)
32. Freeman M L, Nelson D B, Sherman S, Haber G B, Herman M E, Dorsher P J, Moore J P, Fennerty M B, Ryan M E, Shaw M J, Lande J D, Pheley A M: Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *The New England journal of medicine*, 335: 909-918 (1996)

33. Freeman M L: Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: avoidance and management. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 22: 567-586 (2012)
34. Freeman M L, Guda N M: ERCP cannulation: a review of reported techniques. *Gastrointestinal endoscopy*, 61: 112-125 (2005)
35. Freeman M L, Guda N M: Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointestinal endoscopy*, 59: 845-864 (2004)
36. Jeurnink S M, Poley J W, Steyerberg E W, Kuipers E J, Siersema P D: ERCP as an outpatient treatment: a review. *Gastrointestinal endoscopy*, 68: 118-123 (2008)
37. Jung M, Hofmann C, Kiesslich R, Brackertz A: Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: propofol is an alternative to midazolam. *Endoscopy*, 32: 233-238 (2000)
38. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y: Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointestinal endoscopy*, 20: 148-151 (1974)
39. Keymling M, Kohler B M, Lübke H J: *Das ERCP-Buch: Lehrbuch und Atlas*. Stuttgart ; New York, NY : Thieme, (2013)
40. Levenick J.M., Gordon S.R., Fadden L.L., Campbell Levy L., Rockacy M.J., Hyder S.M., Lacy B.E., Bensen S.P., Parr D.D., Gardner T B: Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients. *Gastroenterology*, 150: 911-917 (2016)
41. Lobo D N, Balfour T W, Iftikhar S Y, Rowlands B J: Periampullary diverticula and pancreaticobiliary disease. *British Journal of Surgery*, 86: 588-597 (1999)
42. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, De Bernardin M, Ederle A, Fina P, Fratton A: Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*, 48: 1-10 (1998)
43. Mariani A, Di Leo M, Giardullo N, Giussani A, Marini M, Buffoli F, Cipolletta L, Radaelli F, Ravelli P, Lombardi G, D'Onofrio V, Macchiarelli R, Iiritano E, Le Grazie M, Pantaleo G, Testoni P A: Early precut sphincterotomy for difficult biliary access to reduce post-ERCP pancreatitis: a randomized trial. *Endoscopy*, 48: 530-535 (2016)
44. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni G R, Testoni P A: Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *American Journal of Gastroenterology*, 96: 417-423 (2001)
45. Maydeo A, Borkar D: Techniques of selective cannulation and sphincterotomy. *Endoscopy*, 35: S19-23 (2003)

46. Mazaki T, Mado K, Masuda H, Shiono M: Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *Journal of gastroenterology*, 49: 343-355 (2014)
47. Mazen Jamal M, Yoon E J, Saadi A, Sy T Y, Hashemzadeh M: Trends in the utilization of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the United States. *American Journal of Gastroenterology*, 102: 966-975 (2007)
48. McCune W S, Shorb P E, Moscovitz H: Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. *Annals of Surgery*, 167: 752-756 (1968)
49. Ponchon T: Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy*, 32: 200-208 (2000)
50. Rex D K, Deenadayalu V P, Eid E, Imperiale T F, Walker J A, Sandhu K, Clarke A C, Hillman L C, Horiuchi A, Cohen L B, Heuss L T, Peter S, Beglinger C, Sinnott J A, Welton T, Rofail M, Subei I, Slevin R, Jordan P, Goff J, Gerstenberger P D, Munnings H, Tagle M, Sipe B W, Wehrmann T, Di Palma J A, Occhipinti K E, Barbi E, Riphaut A, Amann S T, Tohda G, McClellan T, Thueson C, Morse J, Meah N: Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience. *Gastroenterology*, 137: 1229-37; quiz 1518-9 (2009)
51. Riphaut A, Geist C, Schrader K, Martchenko K, Wehrmann T: Intermittent manually controlled versus continuous infusion of propofol for deep sedation during interventional endoscopy: a prospective randomized trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 47: 1078-1085 (2012)
52. Riphaut A, Wehrmann T, Hausmann J, Weber B, von Delius S, Jung M, Tonner P, Arnold J, Behrens A, Beilenhoff U, Bitter H, Domagk D, In der Smitten S, Kallinowski B, Meining A, Schaible A, Schilling D, Seifert H, Wappler F, Kopp I: Update S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2014 (AWMF-Register-Nr. 021/014). *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 53: 802-842 (2015)
53. Rosien U, Gaus A, Jung M: Recommendations for antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 49: 1493-1499 (2011)
54. Shaffer E A: Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology*, 20: 981-996 (2006)
55. Sipe B W, Rex D K, Latinovich D, Overley C, Kinser K, Bratcher L, Kareken D: Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointestinal endoscopy*, 55: 815-825 (2002)
56. Skelton D, Barnes J, French J: A case of severe necrotising pancreatitis following ampullary biopsy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 97: e61-3 (2015)

57. Smith R C, Southwell-Keely J, Chesher D: Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis?. *ANZ Journal of Surgery*, 75: 399-404 (2005)
58. Springer J, Enns R, Romagnuolo J, Ponich T, Barkun A N, Armstrong D: Canadian credentialing guidelines for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 22: 547-551 (2008)
59. Suissa A, Yassin K, Lavy A, Lachter J, Chermech I, Karban A, Tamir A, Eliakim R: Outcome and early complications of ERCP: a prospective single center study. *Hepato-gastroenterology*, 52: 352-355 (2005)
60. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis G I: Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12: 009662 (2012)
61. van Santvoort H C, Besselink M G, de Vries A C, Boermeester M A, Fischer K, Bollen T L, Cirkel G A, Schaapherder A F, Nieuwenhuijs V B, van Goor H, Dejong C H, van Eijck C H, Witteman B J, Weusten B L, van Laarhoven C J, Wahab P J, Tan A C, Schwartz M P, van der Harst E, Cuesta M A, Siersema P D, Gooszen H G, van Erpecum K J, Dutch Acute Pancreatitis Study Group: Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. *Annals of Surgery*, 250: 68-75 (2009)
62. Vandervoort J, Soetikno R M, Tham T C K, Wong R C K, Ferrari A P J, Montes H, Roston A D, Slivka A, Lichtenstein D R, Ruymann F W, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke D L: Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointestinal endoscopy*, 56: 652-656 (2002)
63. Wang P, Li Z S, Liu F, Ren X, Lu N H, Fan Z N, Huang Q, Zhang X, He L P, Sun W S, Zhao Q, Shi R H, Tian Z B, Li Y Q, Li W, Zhi F C: Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *The American Journal of Gastroenterology*, 104: 31-40 (2009)
64. Wehrmann T, Riphaus A: Sedation with propofol for interventional endoscopic procedures: a risk factor analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 43: 368-374 (2008)
65. Williams E J, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan R F, Martin D, Riley S A, Veitch P, Wilkinson M L, Williamson P R, Lombard M: Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*, 39: 793-801 (2007)
66. Zhang Y, Chen Q, Gao Z, Xie W: Meta-analysis: octreotide prevents post-ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 29: 1155-1164 (2009)
67. Zimmer V, Lammert F: Acute Bacterial Cholangitis. *Viszeralmedizin*, 31: 166-172 (2015)

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C. von Tirpitz für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung der Dissertation, insbesondere für die konstruktive Hilfestellung und immerwährende Motivation während der Arbeit.

Ebenfalls danken möchte ich den Mitarbeiterinnen des Sekretariats der Inneren Medizin sowie des Archivs der Sana Klinik Biberach für ihre Hilfestellung bei der Beschaffung von Patientenakten.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinem Bruder für die große Unterstützung in den vergangenen Jahren.

Zuletzt möchte ich mich vor allem bei Anja Luise Czernotzky für Ihre große Geduld und Hilfestellung auf dem Weg zu dieser Dissertation bedanken.

## Lebenslauf

*Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*

*Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*

*Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*