

Aus der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie am  
Abdominalzentrum der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. T. Goeser

# **Ein neuartiger Hybrid Stent zur Behandlung von ösophagealen Perforationen und Anastomoseninsuffizienzen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Julia Schmid  
aus München

promoviert am 15. Juni 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. S.-H. Chon  
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. B. Dorweiler

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr PD Dr. Seung-Hun Chon

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Ergebnisse der endoskopischen Untersuchungen sind durch Herr PD Dr. Chon ermittelt und mir zur Verfügung gestellt worden.

Die Nachuntersuchungen der Patientinnen und Patienten wurden gemeinsam mit Herrn PD Dr. Chon durchgeführt.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.03.2023



Unterschrift: .....

## **Danksagung**

Hiermit möchte ich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Chon. Durch die intensive Zusammenarbeit und spannende Diskussionen habe ich viel dazugelernt. Die Erwartungen an das Projekt und meine Mitarbeit haben mich stetig gefordert und gefördert, sodass mich dieses Projekt viel gelehrt hat.

Für die Erfahrung der verschiedenen Studienphasen, Kongressen und die Möglichkeit an einer Veröffentlichung mitzuwirken bin ich sehr dankbar.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Mann und meiner Familie bedanken, die mich auf diesem Weg mit Zuspruch, Rat und viel Geduld begleitet haben.

Für meine Eltern

Widmung

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
2.1 Ösophagusperforationen	9
2.1.1. Definition	9
2.1.2. Ätiologie	9
2.1.3. Symptome	13
2.1.4. Diagnose	13
2.2 Therapie der Ösophagusperforation	13
2.2.1. Erstversorgung	13
2.2.2. Chirurgische Verfahren	14
2.2.3. Endoskopische Therapieoptionen der Ösophagusperforation	15
(1) Endoskopische Nahtverfahren und Clips	17
(2) Selbstexpandierende Stents	18
(3) Endoskopische Unterdruck Therapie	21
(4) Stent-over-Sponge (SOS) Therapie	24
2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit	26
2.3.1. Einleitung	26
2.3.2. Fragestellung der Arbeit	26
<b>3. MATERIAL &amp; METHODEN</b>	<b>27</b>
3.1 Studieneinschluss	27
3.2 Der VACStent®	29
3.2.1. VACStent® Applikation	31
3.2.2. VACStent® Wechsel	34
3.3 Supportive Therapie	35
3.4 Ergebnisbestimmung	35
3.5 Visiten nach Entlassung	37
3.6 Statistische Auswertung	37

<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>37</b>
4.1	Patientenkollektiv	38
4.2	Eigenschaften der Ösophagusperforation	38
4.3	Endoskopische und supportive Therapie	42
4.4	Therapieergebnisse	43
4.5	VACStent® bedingte Komplikationen	44
4.6	Follow up	45
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>46</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>56</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis	56
7.2	Graphikverzeichnis	56
7.3	Tabellenverzeichnis	56
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN</b>	<b>57</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

ITS: Intensivstation

ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie

EVT: endoskopische Vakuum Therapie

VAC: vacuum associated closure (Vakuum induzierter Verschluss)

OTSC: Over the Scope Clip

TTS: through the scope (clip)

SEMS: selbst expandierender metal Stent



## 1. Zusammenfassung

Das Auftreten von Ösophagusperforationen und Anastomoseninsuffizienzen ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert<sup>1-3</sup>. Eine rasche und effektive Therapie ist daher essentiell<sup>4,5</sup>. Hierbei steht die Kontrolle des Infektionsgeschehens zur Vermeidung einer Sepsis, ein schneller Wundverschluss und die Drainage von Wundsekreten im Vordergrund. Bislang sind die führenden endoskopischen Therapieoptionen die endoskopische Stent Anlage oder ein Clip Verschluss der Perforation<sup>6,7</sup>. Seit Anfang der 2000er ist auch die endoskopische Unterdrucktherapie eine relevante Alternative<sup>8</sup>. Während der Stent ein hohes Dislokationsrisiko birgt, verhindert die Unterdruck Therapie die Möglichkeit der enteralen Ernährung. Der VACStent® ist ein neu entwickeltes Medizinprodukt, dass die Vorteile der Stent und der Unterdrucktherapie verbinden soll: Der Stent deckt die Läsion ab und erhält die ösophageale Passage, während die Unterdrucktherapie die Wundheilung unterstützt und Wundsekrete drainiert. Ergänzend soll eine enterale Ernährung während der Therapie ermöglicht werden.

In dieser Studie wurde erstmalig prospektiv die Sicherheit und Anwendbarkeit des VACStent® zur Behandlung von transmuralen Ösophagusdefekten untersucht. Zwischen September 2019 und November 2020 wurden in der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie der Uniklinik Köln 20 Patienten mit einer Ösophagusperforation oder Anastomoseninsuffizienz zur endoskopischen Behandlung durch den VACStent® in die Studie eingeschlossen. Bei insgesamt 24 VACStent® Anwendungen gelang eine technische Applikation des VACStent® in allen Interventionen (100%). Ein Verschluss der Läsion durch den VACStent® konnte in 60% der Patienten erreicht werden. Während der Anwendungen konnten keine relevanten Komplikationen durch den VACStent® festgestellt werden.

Die Ergebnisse diese Studie zeigen, dass der VACStent® ein sicheres und technisch gut anwendbares Medizinprodukt ist. Der zu erwartende Vorteil der enteralen Ernährung konnte nicht beobachtet werden. Studien zur Einzelanwendung der Stent oder Unterdruck Therapie zeigen höhere Verschlussraten, sodass ein klinischer Erfolg von 60% vermeintlich niedriger erscheint<sup>6,7,9</sup>. Daher wäre es sinnvoll weitere Studien zur genaueren Indikationsstellung des VACStents® durchzuführen. Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes und den verschiedenen endoskopischen Therapieoptionen mit individuellen Vor- und Nachteilen bleibt die ideale Behandlungsmethode weiterhin eine Einzelfallentscheidung.

## 2. Einleitung

Die Ösophagusperforation ist eine seltene, jedoch häufig lebensbedrohliche Verletzung des Ösophagus<sup>1-3</sup>. Sie ist definiert durch einen transmuralen Defekt des Ösophagus, der iatrogen, post-operativ, traumatisch oder spontan auftreten kann<sup>10-13</sup>. Hierdurch kann es zur Kontamination des Mediastinums oder der abdominalen Höhle durch die Verdauungssäfte der Speiseröhre, sowie einer lokalen Inflammation kommen<sup>3,10,13,14</sup>. Im weiteren Verlauf kann dies zu Sepsis und einer hohen Morbidität führen<sup>12</sup>. Da eine Ösophagusperforation mit einer hohen Mortalität (bis zu 44%<sup>5</sup>) einhergeht, gilt ungeachtet der Ätiologie jede Form der Ösophagusperforation als medizinischer Notfall. Der jeweils optimale Ablauf der Diagnostik bis zur Therapiewahl, ist bis heute umstritten<sup>1</sup>. Einen Gold-Standard gib es bislang nicht. In jedem Falle ist eine rasche Behandlung essentiell und kann den Therapieerfolg signifikant verbessern<sup>4,5</sup>.

### 2.1 Ösophagusperforationen

#### 2.1.1. Definition

Der Durchbruch aller drei Wandschichten (Tunica mucosa, Tunica submucosa, Tunica muscularis) des Ösophagus bezeichnet man als Ösophagusperforation. Sie entsteht durch externe oder interne Gewalteinwirkung, erhöhten intraluminalen Druck oder spontan. Je nach Entstehungsform des ösophagealen Wanddefekts können Verletzungen des Ösophagus als Perforation, Ruptur oder Fistel bezeichnet werden. Eine Perforation des Ösophagus kann durch externe oder interne Gewalteinwirkung (beispielsweise Schuss- oder Stichverletzungen, Gastroskopien) entstehen<sup>15</sup>. Eine Ruptur entsteht aufgrund von erhöhtem intraluminalen Druck, wie es im Rahmen eines Boerhaave Syndroms beschrieben wird<sup>16</sup>. Ösophageale Fisteln stellen eine weitere Variante eines Defektes in der Ösophaguswand dar, wodurch eine Verbindung des ösophagealen Lumens nach extraluminal entsteht. Diese können kongenital vorliegen, oder traumatisch, als auch post-operativ entstehen<sup>17</sup>.

#### 2.1.2. Ätiologie

##### Iatrogen

Die iatrogene Ösophagusperforation stellt die häufigste Ursache einer Perforation dar, insbesondere seit endoskopische Eingriffe und Therapiemöglichkeiten deutlich zunehmen<sup>4</sup>. Zwar hat eine diagnostische Ösophagogastroduodenoskopie ein Perforationsrisiko von lediglich 0,03%, jedoch steigt dieses Risiko durch die endoskopischen Therapieoptionen entsprechend an<sup>18</sup>. Beispielsweise liegt die Perforationsrate bei Bougierungen von Stenosen im distalen Ösophagus bereits bei 3%<sup>18</sup>. Die häufigsten Perforationsstellen entstehen im

Übergang zwischen Cricopharynx und zervikalem Ösophagus, meist während der Einführung des Endoskopes und im distalen Ösophagus während der Behandlung von Stenosen oder Varizenligaturen<sup>14</sup>. Neben endoskopischen Eingriffen kann auch die Anlage einer Nasogastralen Sonde, eine Operation im Mediastinum oder die transösophageale Echokardiographie (Perforationsrisiko zwischen 0,1-0,3%) zu einer iatrogenen Ösophagusperforation führen<sup>1,15</sup>. Die Mortalität einer iatrogen verursachten Perforation liegt nach der Datenanalyse von Kaman et al. bei 10%<sup>1</sup>. Eine innerhalb von 24 Stunden behandelte Perforation wird mit einer Mortalität von 10%-20% assoziiert<sup>1</sup>. Aus manchen Daten kann postuliert werden, dass eine iatrogene Perforation schneller diagnostiziert wird und somit mit einer niedrigeren Mortalität einher geht. Zimmermann et al haben beispielsweise festgestellt, dass 80% der iatrogenen Perforationen innerhalb der ersten 24h diagnostiziert wurden, jedoch konnte die Ätiologie der Perforation nicht als prädektiver Faktor der Mortalität nachgewiesen werden<sup>5</sup>.

### Boerhaave Syndrom

Die spontane Ösophagus Perforation ist unter dem Namen Boerhaave Syndrom bekannt. 1724 war beim einem Baron der holländischen Marine nach dem Essen plötzlich starkes Erbrechen und Schmerzen aufgetreten. Kurz darauf verstarb der Mann und Dr. Hermann Boerhaave beschrieb das Phänomen der Ösophagusperforation erstmalig in seinem Obduktionsbericht.<sup>15,19</sup> 15% der Ösophagusperforationen entstehen spontan, weshalb dies die zweithäufigste Ursache der Ösophagusperforation ist. Aufgrund der unspezifischen Beschwerden ist die Diagnose grundsätzlich schwer zu stellen, sodass die spontane Ösophagusruptur mit einer hohen Mortalität assoziiert ist<sup>15,20-22</sup>.

Das Boerhaave Syndrom beschreibt eine transmurale Ruptur des Ösophagus aufgrund eines plötzlichen Anstieges des intraluminalen Druckes, meist assoziiert mit vorangegangenem starkem Erbrechen, daher auch emetogene Ösophagusruptur genannt<sup>23,24</sup>. Im Unterschied zum Mallory-Weiss-Syndrom, bei dem es sich um Einrisse der Mukosa im distalen Ösophagus handelt, sind bei der spontanen Ösophagusperforation alle Wandschichten betroffen, weshalb diese Erkrankung lebensbedrohlich ist<sup>15,25,26</sup>. Insbesondere bei stärksten, unklaren thorakalen Schmerzen, vorangegangenem Erbrechen, sowie subkutanem Emphysem ist differentialdiagnostisch an dieses Krankheitsbild zu denken<sup>21</sup>.

Als bildgebendes Verfahren zur Diagnosestellung wird primär ein CT mit oralem wasserlöslichem Kontrastmittel empfohlen<sup>7,27</sup>. Die Mortalität steigt durch eine verzögerte Diagnostik entschieden an, da es vermehrt zur Kontamination des Mediastinums kommt.

Jedoch ist eine frühzeitige Perforation bildmorphologisch häufig nicht direkt zu erkennen, sodass die Diagnose weiterhin eine Herausforderung bleibt<sup>21</sup>.

### Traumatisch

Traumatisch bedingte Ösophagusperforationen kommen insgesamt sehr selten vor und sind epidemiologisch schwer exakt zu beziffern, da die Studienlage meist nur eine retrospektive Analyse ermöglicht. Petrone et al. konnte in seiner systematischen Übersichtsarbeit mehrere epidemiologische Angaben, mitunter auch aus der amerikanischen Datenbank der dortigen Traumazentren zusammenführen und im Ergebnis feststellen, dass bis zu 10% der Ösophagusrupturen traumabedingt entstehen<sup>27</sup>.

Bei traumatisch bedingten Verletzungen des Ösophagus wird zwischen der anatomischen Lokalisation (zervikal, thorakal und abdominell) und der Trauma Form unterschieden. Stumpfe Traumata werden meist durch (Auto-)Unfälle, spitze Traumata durch Schuss- und Stichverletzungen verursacht<sup>10,27</sup>.

Auch hier kann eine frühzeitige Diagnose die Mortalität bedeutend verringern, jedoch stellt vor Allem die traumatisch bedingte Ösophagusverletzung eine diagnostische Herausforderung dar. Aufgrund von traumabedingten, multiplen, schwerwiegenden Verletzungen, wird eine möglicherweise vorliegende Ösophagusruptur rasch übersehen. Eine isolierte Perforation des Ösophagus ist bei traumatisch bedingter Genese selten, sodass die Mortalität und Prognose auch wesentlich durch das Ausmaß der Verletzungen von umliegenden Gefäßen, Trachea, Lunge und Herz beeinflusst wird<sup>14,28</sup>.

Um das Ausmaß der Verletzungen einschätzen zu können wird häufig ein CT als bildgebendes Mittel der Wahl empfohlen. Sollte hier kein eindeutiger Nachweis oder Ausschluss einer Ösophagusperforation möglich sein, kann je nach Stabilität des Patienten auch ein CT mit oralem Kontrastmittel oder direkt eine ÖGD durchgeführt werden. Die anschließende Therapie muss dann in der Regel nach Ausmaß der Verletzungen und je nach Stabilität des Patienten gewählt werden<sup>10,14,27</sup>.

Im Rahmen der Ursachen der traumatisch bedingten Ösophagusperforation, sollte auch das Verschlucken von Gegenständen Erwähnung finden. Diese Fälle betreffen bis zu 80% pädiatrische Patienten<sup>29</sup>. Hier ist häufig eine Anamnese mit den Eltern möglich und anschließend ggf. eine ÖGD zur Bergung des Gegenstandes erforderlich. Bei Erwachsenen führen überwiegend Essens Boli, die die Speiseröhre versperren oder Dysphagie zur notfallmäßigen Vorstellung in der zentralen Notaufnahme. Zur Ösophagusperforation bei Erwachsenen kommt es insbesondere beim versehentlichen oder beabsichtigten

Verschlucken von spitzen Gegenständen (Fischgräten, Zahnstochern, Glasscherben). Therapeutisch erfordert dies eine rasche (innerhalb von 24h) Durchführung einer ÖGD zur Bergung des Gegenstandes und ggf. die endoskopische oder operative Behandlung der Verletzung<sup>29</sup>.

### Anastomoseninsuffizienzen

Anastomoseninsuffizienzen werden statistisch nicht zu den Ursachen einer Ösophagusperforation gezählt, jedoch stellen sie aufgrund ihrer Häufigkeit einen beachtlichen Anteil der ösophagealen Wanddefekte dar, die behandelt werden müssen. In den letzten Jahren hat die Inzidenz der Ösophaguskarzinome deutlich zugenommen, sodass dies der achthäufigste Tumor weltweit ist und die sechsthäufigste Todesursache bei tumorassoziierten Todesfällen darstellt. Des Weiteren wird mit einer Zunahme der Inzidenz auf bis zu 140% bis 2025 gerechnet<sup>30</sup>. Eine operative Resektion im Rahmen einer Ösophagektomie stellt weiterhin die effizienteste Behandlungsmethode dar<sup>31</sup>. Die Anastomoseninsuffizienz ist hier eine schwerwiegende postoperative Komplikation, die zwischen 11% und 21% der Fälle auftritt und mit einer Mortalität von bis zu 35% einhergeht<sup>32</sup>. Derzeit gibt es noch keine klaren Empfehlungen, welche der operativen Herangehensweisen zur Ösophagektomie (transthorakal, transhiatal, minimal invasiv oder 3-Feld Ösophagektomie) zu wählen ist, um diese Komplikation mit größter Wahrscheinlichkeit zu vermeiden<sup>31</sup>. Martin et al. hat in ihrer Veröffentlichung zum Management von ösophagealen Leckagen folgende Risikofaktoren für eine post-operative Anastomoseninsuffizienz zusammengefasst: Malnutrition, geringe Serum Albumin Werte <3g/dl, Gewichtsverlust von über 10% des Körpergewichtes, Diabetes mellitus, respiratorische Insuffizienz, kardiale Vorerkrankungen und präoperative Chemotherapie/Radiotherapie. Entsprechend gibt es auch intraoperative Risikofaktoren, wie arterielle Minderperfusion der Anastomosenenden oder technische Schwierigkeiten während der Anastomosenbildung. Zu den postoperativen Risikofaktoren zählen postoperative Blutungen, prolongierte Katecholamingaben oder lange Beatmungsdauer des Patienten<sup>33</sup>.

Obwohl postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz eine bekannte Komplikation darstellt, ist der ideale Diagnostik Algorithmus nicht geklärt, sodass eine Abwägung auf Basis des Zustandes des Patienten, von Laborwerten und möglichen bilddiagnostischen Verfahren, erforderlich ist<sup>32</sup>. Frühzeitige Hinweise auf eine ösophageale Leckage können so geringfügig, wie eine neu aufgetretene Tachykardie sein. Sollte der Patient Fieber entwickeln, Zeichen von Sepsis aufweisen und steigende Entzündungsparameter haben, ist ein bildgebendes Verfahren zum Ausschluss einer Anastomoseninsuffizienz empfohlen. Auch hier gibt es keinen internationalen Standard. Ein Breischluck mit Kontrastmittel weist eine hohe Spezifität auf, jedoch nur eine Sensitivität von 33-52%, was häufig zu unzutreffenden negativen Ergebnissen

führt<sup>32</sup>. Durch ein CT kann das Ausmaß einer Insuffizienz besser visualisiert werden und es weist eine höhere Sensitivität zur Detektion auf<sup>32</sup>.

### **2.1.3. Symptome**

Da die Ösophagusperforation insgesamt ein seltenes Krankheitsbild ist und die Symptome meist unspezifisch und je nach Lokalisation sehr unterschiedlich sein können, ist die Diagnose bislang eine Herausforderung<sup>1</sup>. Häufig sind retrosternale Schmerzen das Leitsymptom. Fieber, Hämatemesis, Erbrechen und Dyspnoe treten ebenfalls in Abhängigkeit der Lokalisation und Zeitpunkt der Perforation auf<sup>1,4</sup>. Bei Perforationen auf Höhe der zervikalen Speiseröhre können auch Hautemphyse auftreten. Insbesondere das plötzliche Auftreten von Schmerzen in der Anamnese ist ein wichtiger Hinweis auf eine vorliegende Perforation<sup>34</sup>. Ein klarer Zusammenhang zwischen Diagnosezeitpunkt und Mortalität konnte bereits nachgewiesen werden und verdeutlicht, dass eine zeitnahe Diagnose und Behandlung von großer Bedeutung ist<sup>4,15</sup>.

### **2.1.4. Diagnose**

Eine schnellstmögliche Diagnose beeinflusst wesentlich die Mortalität<sup>35</sup>. So besteht eine 10%ige Mortalität für eine Ösophagusperforation, die innerhalb von 24h diagnostiziert wird. Die Mortalität steigt auf bis zu 50%, sollte die Diagnose später gestellt werden<sup>1,36</sup>.

Bei klinischem Verdacht auf eine Ösophagusperforation, kann ein Röntgen des Thorax zur Feststellung von freier Luft durchgeführt werden<sup>34</sup>. Bei 50-75% der Patienten kann so freie Luft unter dem Zwerchfell festgestellt werden<sup>34</sup>. Andererseits schließt ein unauffälliger Befund eine Perforation nicht aus, da eine kurzfristig auftretende Perforation möglicherweise noch keine bildmorphologischen Veränderungen aufweist. Wenn der Röntgenbefund unauffällig ist, jedoch weiterhin der klinische Verdacht einer Perforation besteht, kann ergänzend ein CT mit oraler Kontrastierung durchgeführt werden. Teilweise wird die direkte Durchführung eines CTs präferiert, da so auch mögliche Abszesse und deren Ausmaß festgestellt werden können<sup>1,4,37</sup>.

## **2.2 Therapie der Ösophagusperforation**

### **2.2.1. Erstversorgung**

Bestätigt sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Ösophagusperforation, gehören folgende Maßnahmen zur Basisversorgung: Verabreichung eines Breitbandantibiotikums, Anlage einer nasogastralen Sonde, absolute orale Nahrungskarenz, parenterale Ernährung und ggf. Anlage von Thoraxdrainagen bei mediastinalen Flüssigkeitskollektionen oder einem punktionswürdigen Pneumothorax<sup>1,4,11</sup>. Die weitere Behandlungsstrategie hängt anschließend

wesentlich vom Zeitpunkt der Diagnose, der Konstitution des Patienten und der Lokalisation der vermuteten Perforation ab <sup>4</sup>.

Lyros et al. einen kurzen Behandlungsalgorithmus veröffentlicht. In Anlehnung an diese Abfolge an Maßnahmen zeigt Tabelle 1 die wichtigsten Therapieziele und Maßnahmen.

Therapieziel	Maßnahme
<b>Monitoring</b>	Aufnahme auf eine Intensivstation
<b>Kardiopulmonale Stabilisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sicherung der Vitalfunktionen</li> <li>- Elektrolytausgleich (inkl. BZ)</li> <li>- Ggf. Schocktherapie</li> </ul>
<b>Behandlung der infektiösen Kontamination</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- i.v. antibiotische Therapie nach Abnahme von Blutkulturen</li> <li>- anitmykotische Therapie erwägen</li> </ul>
<b>Kontamination eindämmen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oberkörperhochlage</li> <li>- Nil per Os</li> <li>- Ggf. Anlage von Drainagen zur Ausleitung der Kontamination</li> </ul>
<b>Ernährung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parenterale Ernährung</li> <li>- Enterale Ernährung via PEG / Jejunostomie</li> </ul>

Tabelle 1: Thieme Therapieprinzipien beim Perforationsmanagement<sup>34</sup>

Prinzipiell gibt es keine klaren Vorgaben, wie im Falle einer Ösophagusperforation therapeutisch vorzugehen ist. Letztlich bleibt eine frühzeitige Diagnose zur Vermeidung von Sepsis und Multiorganversagen essentiell<sup>1,2</sup>. Ist die Diagnose gestellt, muss individuell entschieden werden, welche therapeutische Option die höchsten Heilungschancen verspricht.

Wenn eine Ösophagusperforation vermutet wird, der Patient jedoch klinisch stabil und asymptomatisch ist, kann in Einzelfällen auch ein konservatives Vorgehen indiziert sein. Dies besteht aus einer antibiotischen Therapie, absoluter Nahrungskarenz, Anlegen einer nasogastralen Sonde, sowie engmaschiger klinischer Überwachung<sup>34,38,39</sup>. Eine Intervention muss jedoch zu jeder Zeit möglich sein, sollte sich der klinische Zustand des Patienten verschlechtern.

## 2.2.2. Chirurgische Verfahren

Wenn der Patient kardiopulmonal instabil ist, ist grundsätzlich ein chirurgischer Eingriff erforderlich, auch wenn dieser mit einer hohen Mortalität assoziiert ist<sup>40,41</sup>. Ist ein operativer

Eingriff indiziert, hängt die Art des Eingriffes stark von der Lokalisation der Perforation, dem klinischen Zustand des Patienten und dem Diagnosezeitpunkt ab. Es ist aus folgenden chirurgischen Maßnahmen auszuwählen:

1. Primärnaht
2. Plastische Deckung des Defektes
3. Ösophagektomie

Im Falle einer zervikalen Perforation besteht die therapeutische Option einer Drainagenanlage. Dieses konservative Vorgehen ist nur bei zervikalen Perforationen möglich, bei thorakalen und abdominalen Ösophagusperforationen ist dies kontraindiziert<sup>4,15,34</sup>.

Das primäre Ziel des operativen Verfahrens ist den Defekt zu verschließen und die Flüssigkeitskollektionen oder Abszesse mit Drainagen zu versorgen, um den Patienten zu stabilisieren. Dies wird teilweise noch als der Gold-Standard der Versorgung der ösophagealen Perforation vertreten, jedoch wird die Therapie der Ösophagusperforation mit zunehmenden endoskopischen Interventionsmöglichkeiten komplexer<sup>4</sup>. Faktoren wie, Zeitpunkt der Diagnose, Größe des Defektes und Stabilität des Patienten spielen eine wachsende Rolle um zwischen einer endoskopischen oder chirurgischen Therapie zu entscheiden.

### **2.2.3. Endoskopische Therapieoptionen der Ösophagusperforation**

Seit die Endoskopie eine zunehmende Rolle in der Therapie von gastrointestinalen Erkrankungen spielt, gibt es auch endoskopische Optionen zur Behandlung einer Ösophagusperforation.

Die World Society of Emergency Surgery (WSES) hat Kriterien zur Indikation der endoskopischen Therapie bei Ösophagusperforationen veröffentlicht (siehe Tabelle 2):



<b>Zeitfenster zur Diagnose</b>	< 24h
<b>Klinische Präsentation</b>	Keine Symptome, keine Anzeichen von Sepsis
<b>Radiologische Kriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zervikale oder thorakale Lokalisation der Perforation</li> <li>- gedeckte Perforation</li> <li>- intramuraler Defekt</li> <li>- minimale periösophageale Extravasation von Kontrastmittel (Cave: Barium ist bei Perforation kontraindiziert) mit intraösophagealer Drainage (Breischluck)</li> <li>- fehlende massive Kontamination der Pleura</li> </ul>
<b>Ösophageale Parameter</b>	Keine keine vorliegende ösophageale Grunderkrankung
<b>Andere</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Möglichkeit der engmaschigen Überwachung durch Ösophagusexperten</li> <li>- Verfügbarkeit von chirurgischer und radiologischer Expertise rund um die Uhr (24/7)</li> </ul>

Tabelle 2: WSES Kriterien zur Indikationsstellung der endoskopischen Therapie der Ösophagusperforation<sup>12,34</sup>

Die oben genannten Kriterien ermöglichen objektiv das therapeutische Vorgehen bei bestimmten Ösophagusperforationen zu beschließen.

Eine gute Übersicht der therapeutischen Möglichkeiten und Abläufe bildet die Abbildung 1 (s.u.), in der je nach Diagnosezeitpunkt, Größe der Perforation und klinischem Zustand des Patienten ein Therapie Algorithmus vorgeschlagen wird. In dieser Darstellung empfiehlt Lyros et al entsprechende endoskopische Therapiemöglichkeiten je nach Größe und Eigenschaften der Perforation<sup>34</sup>.

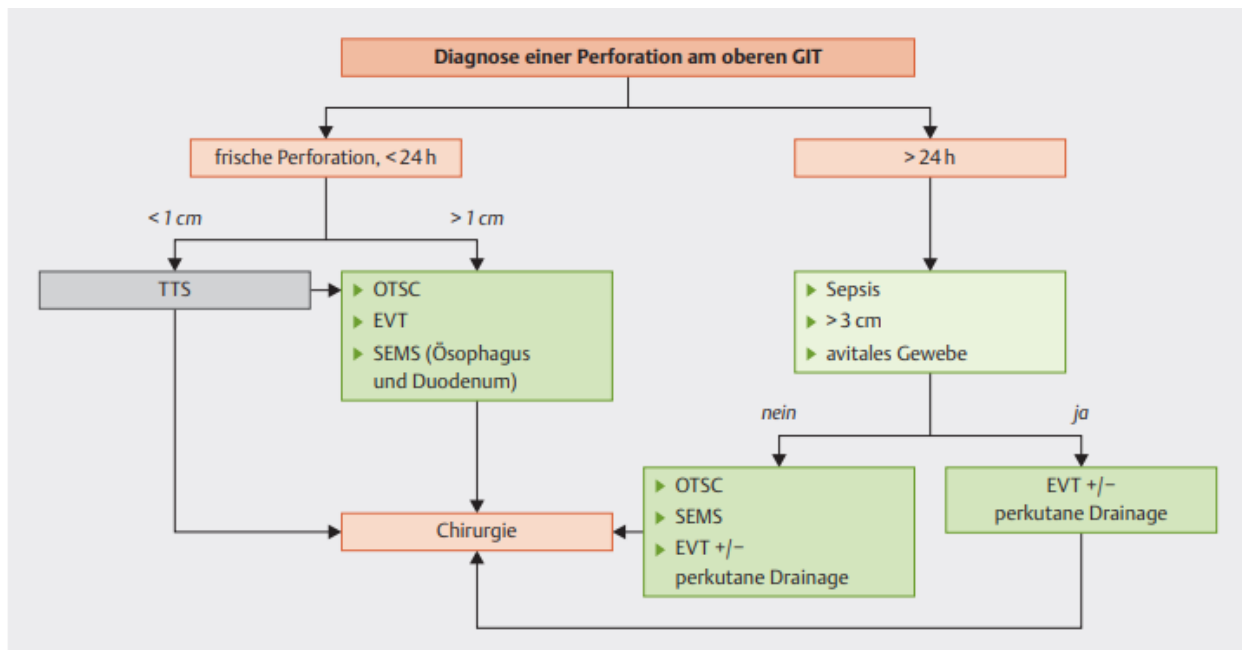


Abbildung 1: möglicher Therapiealgorithmus bei einer Perforation im oberen Gastrointestinaltrakt<sup>34</sup>

Aktuell stehen zur endoskopischen Therapie von Ösophagus Perforationen folgende Interventionsmöglichkeiten zu Verfügung:

1. Endoskopische Nahtverfahren
2. Endoskopische Clips
3. Selbstexpandierende Stents
4. Endoskopische Vakuum-Schwamm Therapie (EVT)

### (1) Endoskopische Nahtverfahren und Clips

Mittels eines Aufsatzes, der auf das Endoskop angebracht wird, ist es möglich eine Naht über eine Perforation zu setzen und sie so zu verschließen. Nach der aktuellen Studienlage scheint dieses Vorgehen technisch sehr erfolgversprechend zu sein<sup>42</sup>. Nicht eindeutig ist die Datenlage zur dauerhaften Heilungsrate nach Nahtverfahren bei transmuralen Ösophagusperforationen.

Wenn es sich um sehr kleine Ösophagusperforationen handelt, also am ehesten iatrogene Perforationen nach endoskopischen Eingriffen, kann bei kleinen (<1cm) Läsionen ein Clip der über den Arbeitskanal des Endoskopes angebracht wird (through the scope clip), verwendet werden. Für größere Perforationen bis zu 2 cm kann auch ein transmuraler Clip angewendet werden. Dieser wird wie eine Kappe auf dem Endoskop befestigt und kann dann vor Ort ausgelöst werden. Dieser Clip ist als Over the Scope Clip (OTSC) bekannt<sup>41</sup>.

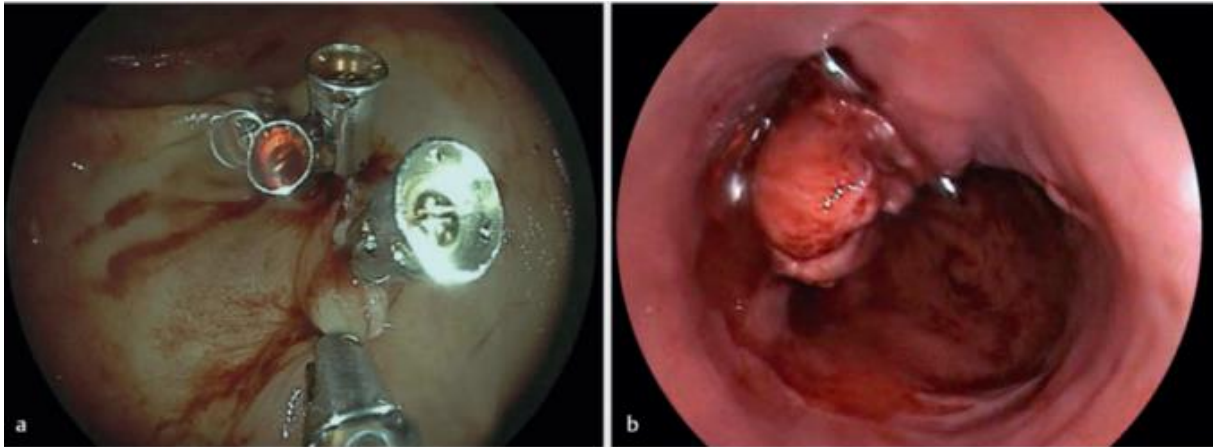


Abbildung 2: : In Bild a sind through the scope Clips dargestellt, Bild b zeigt einen applizierten over the scope Clip<sup>34</sup>

## (2) Selbstexpandierende Stents

Schon im 19. Jahrhundert wurden die ersten Modelle eines Stents zur Behandlung von Dysphagien bei Ösophagusstenosen entwickelt. Das Modell, das grundsätzlich aus zwei trichterförmigen Enden und einem geraden Zwischenstück besteht, ist also schon lange von medizinischem Interesse, jedoch hat es primär im palliativen Setting der malignen Ösophagus Erkrankungen, insbesondere den Ösophagusstenosen, eine Rolle gespielt. Das Modell wurde im Laufe der Jahre weiterentwickelt, verschiedene Materialien fanden Verwendung und seit den 90er Jahren kommt der selbstexpandierende Metallstent (SEMS) sehr erfolgreich in der Therapie von malignen Ösophagusstenosen zur Symptomerleichterung zur Anwendung<sup>43,44</sup>.

Aufgrund der Erfolge bei der Behandlung von Ösophagusstenosen mittels SEMS in der Palliativmedizin, wurde die Indikation zur Stent Anwendung sukzessive erweitert. Hierfür waren mehrere technische Änderungen des Stents erforderlich. Insbesondere konnte eine komplikationslose Entfernung des Stents gewährleistet, und somit die Indikationsstellung erweitert werden, indem der Stent mit einer dünnen Silikonschicht überzogen wurde, <sup>44,45</sup>. Segalin et al. war 1996 einer der Ersten, der ösophageale Leckagen mittels Stent erfolgreich behandelt hat<sup>46</sup>. Insgesamt haben sich innerhalb der letzten dreißig Jahre die Applikationstechniken, die Formen und verwendeten Materialien der Stents, und damit die Erfolgsraten kontinuierlich entwickelt.

Der Stent findet insbesondere in benignen, kleineren Ösophagusperforationen. Anwendung und ist durch das geringe interventionelle Risiko und einer hohen Heilungsrate eine zunehmend wichtige Therapieoption geworden. Zudem stellt er eine elegante Alternative bei Patienten mit hohem perioperativen Risiko dar<sup>45</sup>.

### Material, Größen und Beschichtung:

Trotz aller Veränderungen bei der Entwicklung der Ösophagusstents während der vergangenen dreißig Jahre, werden in allen Fällen selbstexpandierende Stents zur Behandlung von Ösophagus Leckagen verwendet, da diese gut mit dem Endoskop zu platzieren sind und ein geringeres Perforationsrisiko haben. Beim Material wird zwischen Plastik- und Metallstents unterschieden. Während bereits Daten hinsichtlich der Verwendung von Stents bei malignen Ösophagusstenosen vorhanden sind, ist die Datenlage, den Vergleich zwischen Plastik und Metallstents in Ösophagusperforationen betreffend, nicht eindeutig. Während der Plastikstent ursprünglich aufgrund geringerer Kosten und leichter Applikation gegenüber dem Metallstent Vorteile zu haben schien, gibt es mehrere Autoren, die vermehrt von Stent Migration bei der Verwendung von Plastikstents berichten<sup>47,48</sup>. Bei der Verwendung von Metallstents muss zwischen beschichteten, teil-beschichteten und unbeschichteten Metallstents unterschieden werden (Abbildung 3).

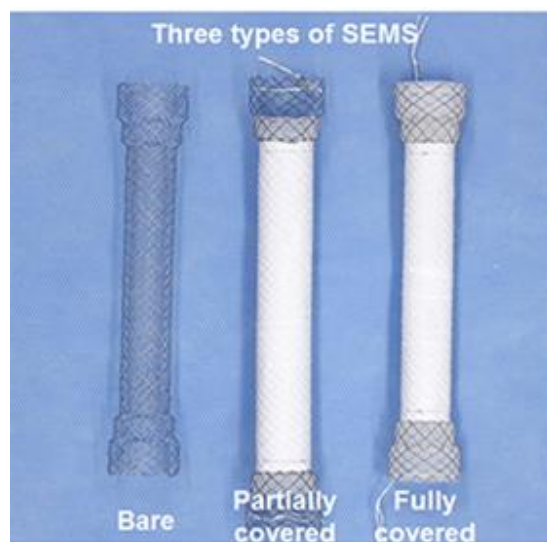


Abbildung 3: Darstellung der verschieden beschichteten Metallstents<sup>49</sup>

Die Beschichtung auf dem Metallstent soll das Einwachsen des Stents in das Gewebe verhindern. Bei vollbeschichteten Metallstents besteht dadurch möglicherweise ein erhöhtes Migrationsrisiko. Die unbeschichteten Stent Tulpen sollen im Vergleich zu den vollbeschichteten Stents mehr Stabilität in der Position anbieten, sind jedoch anschließend beim Wechsel bzw. der Entfernung des Stents mit einem höheren Komplikationsrisiko assoziiert. Eine Studie, die sowohl Plastikstents, als auch beschichtete und teil-beschichtete Metallstents im Rahmen ihrer Anwendung bei Ösophagusperforationen vergleicht, hat hinsichtlich der Erfolgsrate keinen Vorteil eines der untersuchten Stents gegenüber anderen ergeben.

Die Empfehlung lautet daher, den Stent zu wählen, der in der Einzelsituation das geringste Migrationsrisiko hat<sup>50</sup>.

### Ziel der Stenttherapie

Aufgrund seiner technischen Gegebenheiten erfüllt der Stent, verschiedene Funktionen. Der Stent Schaft liegt über der Leckage und deckt so die Perforation ab. Die trichterförmigen Enden passen sich an beiden Seiten an die anatomischen Beschaffenheiten des Ösophagus an und versiegeln die Perforation, sodass eine intraluminale Passage entsteht und die Läsion vor weiterer Verschmutzung durch Speichel/Nahrung geschützt ist<sup>40,51</sup>. Zusätzlich helfen die Aufstellkräfte des Stents, die Form des Ösophagus aufrechtzuhalten und somit die Abheilung der Wunde zu beschleunigen. Zur Behandlung einer Ösophagusperforation sind teilweise mehrere Stentwechsel erforderlich. Ein Stent kann bis zu 4-8 Wochen intraluminal verweilen, sollte danach aber gewechselt oder entfernt werden<sup>34,39,52</sup>. Die enterale Ernährung der Patienten kann initial mittels nasogastraler Sonde gewährleistet werden. Im Verlauf ist die Verabreichung flüssiger Kost oral möglich<sup>44</sup>.

### Risiken und Komplikationen der Stent Therapie:

Die relevanteste Komplikation der Stent Therapie ist primär die Stent Migration<sup>53</sup>. Wenn der Stent nicht optimal liegt, dichtet er möglicherweise die Leckage nicht (mehr) ab, sodass es erneut zum Austritt von Verdauungssäften aus der Speiseröhre, und infolgedessen zu einer Sepsis kommen kann. Hinzu kommt das Risiko, dass der Stent durch Lageänderung eine weitere Perforation verursacht. Sobald eine Stentdislokation vorliegt ist dadurch die Therapie der Perforation unterbrochen, sodass die Migrationsraten in den Studien jeweils eine wesentliche Berücksichtigung finden. Um die Migrationsraten zu verringern, werden die Stentmodelle häufig modifiziert. Zusätzlich gibt es bei der Anwendung von Metallstents die Möglichkeit, diese an der Mukosa festzunähen um ein Verrutschen zu vermeiden<sup>34,50</sup>.

Weitere Komplikationen während der Stenttherapie sind<sup>50,54</sup>:

- Blutungen, die insbesondere beim Stentwechsel oder der Stententfernung auftreten können
- Starke Schmerzen während der Therapie, sodass gegebenenfalls der Stent vorzeitig entfernt werden muss
- Obstruktion des Stents durch Essensboli, sodass dieser gewechselt werden muss
- Eingewachsenes Gewebe, wenn ein teil- oder unbeschichteter Metallstent verwendet wird

## Therapieerfolg durch Stenttherapie

Die Erfolgsraten der Stenttherapie variieren zwischen 80% und 100%. Die weite Spanne bei den Erfolgsraten resultiert aus der schweren Vergleichbarkeit der einschlägigen Studien<sup>13</sup>. Die berücksichtigten Stent Modelle sind sehr unterschiedlich (variierende Größe, Material etc.) und die analysierten Kohorten sind häufig inhomogen<sup>44,45</sup>. Bei einem Vergleich von Stent und operativer Therapie von Ösophagusperforationen, sind folgende Kriterien entscheidend, da sie ein Therapieversagen der Stenttherapie wahrscheinlich machen, und somit als Ausschlusskriterien für diese Therapieform betrachtet werden können<sup>55</sup>:

1. Perforationsläsionen größer 6 cm
2. Läsionen, die den gastroösophagealen Übergang betreffen
3. Läsionen im proximalen zervikalen Ösophagus
4. Läsionen des Magenkonduits nach Ösophagektomie

Ähnlich wie bei einem chirurgischen Eingriff, führt auch bei den Stentbehandlungen eine frühe Diagnosestellung zu einer besseren Heilungschance<sup>39</sup>.

Insgesamt stellt die Stenttherapie eine minimalinvasive Therapiealternative zur operativen Behandlung bei kleineren Ösophagusperforationen dar. Das periinterventionelle Risiko ist gering. Da die meisten Ösophagusperforationen iatrogen, im Rahmen von endoskopischen Verfahren oder postoperativ als Anastomoseninsuffizienz auftreten, bekommt diese Therapieform zunehmend Relevanz<sup>45</sup>.

### **(3) Endoskopische Unterdruck Therapie**

Die endoskopische Unterdruck Therapie (EUT), auch als endoskopische Vakuum Therapie (EVT) bekannt, stellt eine neue, weitere Therapieoption zur Behandlung von ösophagealen Perforationen dar. 2008 publizierte Wedemeyer et al. die ersten Daten zur erfolgreichen Anwendung der endoskopischen Unterdrucktherapie im oberen gastrointestinalen Trakt an zwei Patienten, bei denen ein vorheriger chirurgischer Eingriff und die Stent Therapie keine Heilung bewirken konnten. Mittels EVT konnten bei beiden Patienten die ösophagealen Leckagen erfolgreich verschlossen werden<sup>56</sup>. Die initial im Dickdarm angewandte Technik, zeigt bislang vielversprechende Daten zur Heilung von ösophagealen Leckagen und kommt zunehmend zum Einsatz. Die Unterdruck Therapie wurde primär zur Behandlung von externen Wunden entwickelt, da so Wundsekret dauerhaft drainiert und durch den Sog die Durchblutung gefördert wird<sup>57</sup>.

## Therapieprinzip

Das Grundprinzip dieses Therapieansatzes ist die simultane Drainage von Wundsekret der Perforation gemeinsam mit einem Wundverschluss. Endoskopisch wird ein Schwamm aus grobporigem Polyurethanschaum, der an einem Drainageschlauch befestigt ist, an die Perforationsstelle gelegt, und diese somit abgedeckt. Dies kann intraluminal, im Lumen des Ösophagus erfolgen, oder der Schwamm kann in der Wundhöhle platziert werden. Anschließend wird die Drainage nasal ausgeleitet und an einer Pumpe befestigt, die einen kontinuierlichen Sog von -125 mmHg generiert. Aufgrund des Unterdrucks wird die Perforation durch den Schwamm versiegelt und der Austritt von Verdauungssäften, sowie eine Kontamination der umliegenden Strukturen vermieden. Zusätzlich wird die Wunde durch die Sogfunktion dauerhaft drainiert und gereinigt. Parallel wird durch den Sog auch die Durchblutung und die Wundheilung angeregt. Der Schwamm kann ca. 2-5 Tage im Ösophagus verweilen und muss dann bei persistierender Leckage gewechselt werden. Je nach Größe der Wunde und Ansprechen der Therapie variiert die Dauer der Anwendung dieser Therapie stark, jedoch zeigen die Daten von Bludau et. al eine durchschnittliche Anwendungsdauer von 17 Tagen. Während der Therapie kollabiert das Lumen des Ösophagus durch den Unterdruck um den Schwamm herum, daher ist während der Therapie keine orale Nahrungsaufnahme möglich. Zur enteralen Ernährung wird daher eine Magensonde/Jejunalsonde gelegt<sup>9,58,59</sup>.

Insbesondere bei Anastomoseninsuffizienzen kommt es häufiger zu paraluminalen Höhlen und Abszessformationen, die durch die Stenttherapie nicht behandelt werden, da nur eine endoluminale Abdichtung erfolgt. Der Schwamm bietet hier die Möglichkeit, direkt in der Wundhöhle platziert zu werden, um dort die Wunde zu drainieren und die Wundheilung anzuregen<sup>58-60</sup>. Die verschiedenen Möglichkeiten den Schwamm zu platzieren sind in Abbildung 4 dargestellt. Der endoskopische Aspekt nach appliziertem Schwamm in eine Wundhöhle ist in Abbildung 5 nachvollziehbar.

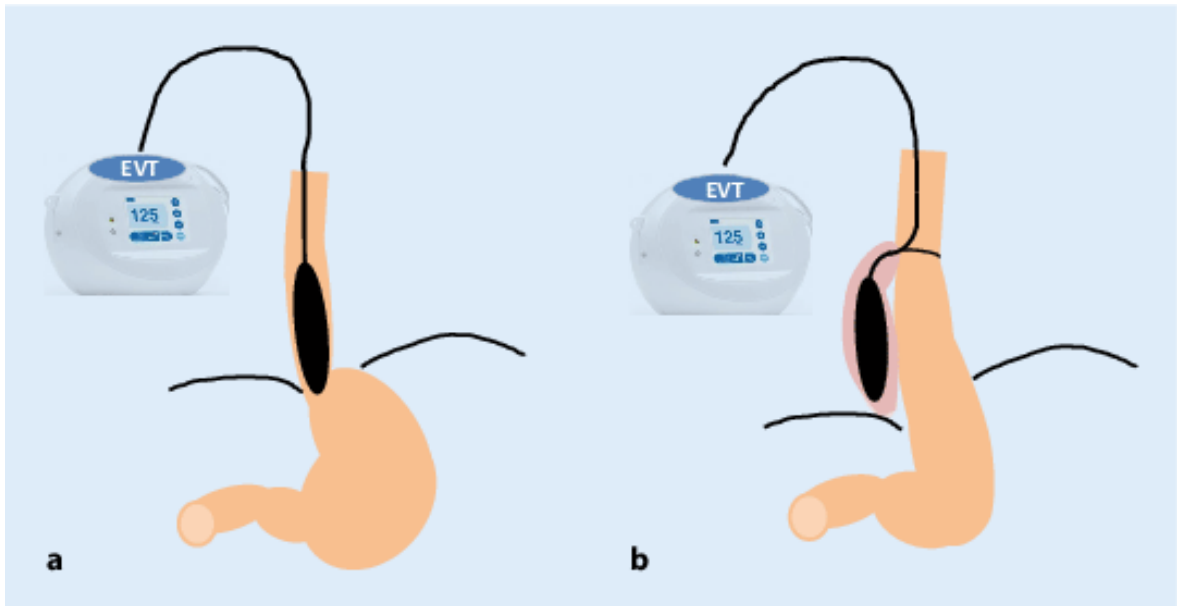


Abbildung 4: Platzierung des EVT-Schwammes intra- und paralumina im Ösophagus<sup>60</sup>

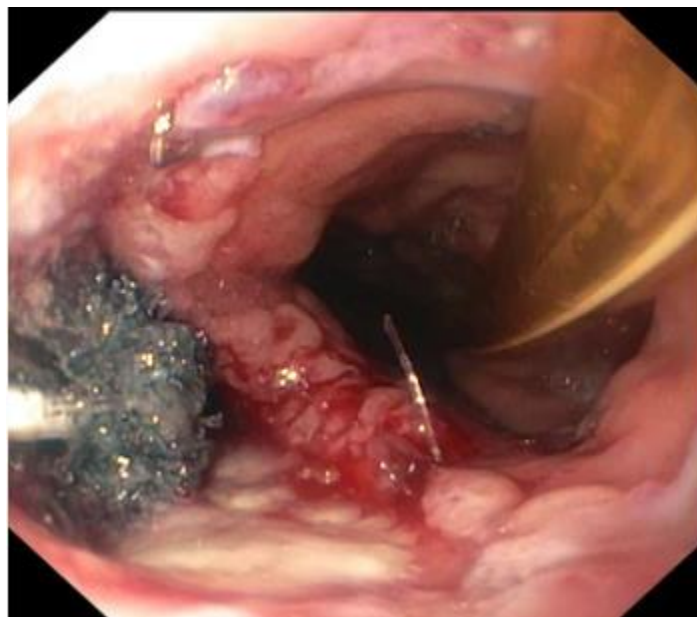


Abbildung 5: endoskopische Sicht auf einen EVT-Schwamm in einer Wundhöhle paraluminal<sup>9</sup>

### Komplikationen:

Bislang sind keine wesentlichen Komplikationen während der Unterdruck Therapie beschrieben, jedoch kann es gelegentlich zu Arosionsblutungen oder vereinzelt zur Dislokation des Schwammes kommen, sodass eine engmaschige klinische Überwachung der Patienten erforderlich ist, um ein Therapieversagen schnell bemerken zu können und gegebenenfalls eine andere Therapieform einzuleiten<sup>61</sup>.



## Erfolgsraten der Therapie

Die exakten Erfolgsraten sind, ähnlich wie bei der Stenttherapie, schwierig zu bestimmen, da die analysierten Kohorten und die Indikationsstellung häufig sehr heterogen und die Analysen retrospektiv erstellt sind. Rausa et al hat anhand von Literaturrecherchen versucht, einen Vergleich zwischen der Vakuum Therapie und der Stenttherapie anzustellen. Sein Ergebnis zeigt eine numerisch höhere Therapieerfolgsquote bei Anwendung der Unterdruck Therapie. Die Therapiedauer erscheint bei der Unterdruck Therapie ebenfalls geringer, jedoch ist die gesamte Hospitalisierungsdauer bei beiden Therapien nicht wesentlich unterschiedlich. Zusammenfassend beträgt die Heilungsrate bei der Unterdrucktherapie ca. 84%-100%<sup>61,62</sup>.

### **(4) Stent-over-Sponge (SOS) Therapie**

2012 haben Gubler et al. erstmals die Stent- mit der VAC-Therapie kombiniert und somit die Stent over Sponge (SOS) Therapie eingeleitet<sup>63</sup>.

Die beiden Techniken wurden insbesondere für Ösophagusperforationen mit großer Wundhöhle kombiniert. Während der VAC Schwamm direkt in der Wundhöhle unter endoskopischer Sicht platziert werden kann, soll der Stent während der VAC Therapie das ösophageale Lumen offenhalten und dadurch die enterale Ernährung ermöglichen<sup>64</sup>. Die kombinierte Anwendung von VAC-Schwamm und Stent kann in Abbildung 6 nachvollzogen werden.

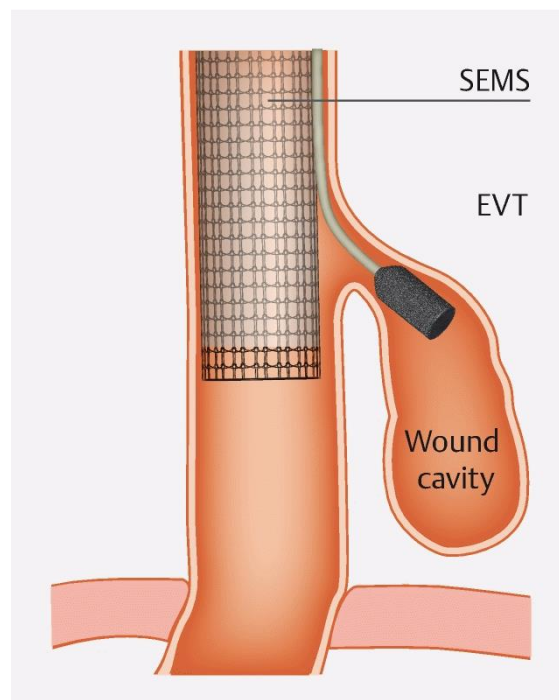


Abbildung 6: Stent und EVT-Schwamm in der gleichen Anwendung<sup>65</sup>

Aktuell sind erst wenige Daten zur Kombinationstherapie verfügbar. Die Kombination ist in der Theorie bei großen Wundhöhlen sehr vielversprechend, benötigt aber ebenfalls wie die EVT- und Stenttherapie weitere Studien.

Da es bislang keine Studien zum gezielten Vergleich zwischen Unterdruck- und Stent Therapie gibt, kann keine klare Aussage darüber getroffen werden, welche der beiden Therapien die überlegenere ist <sup>9</sup>.

## **2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

### **2.3.1. Einleitung**

Ösophagusperforationen führen aufgrund der erschwerten Diagnose und einem hohen Sepsis Risiko zu einer hohen Mortalität und Morbidität<sup>1</sup>. Eine unverzügliche Therapie kann die Überlebenschancen der Patienten deutlich erhöhen. Die minimalinvasiven endoskopischen Therapieoptionen bieten eine schnelle, sowie wenig traumatisierende Interventionsmöglichkeit<sup>35,66,67</sup>.

Die endoskopischen Möglichkeiten zur Behandlung von Ösophagusperforationen werden immer vielfältiger. Während initial ausschließlich eine operative Versorgung möglich war, wurden seit den neunziger Jahren endoskopische Therapieoptionen zunehmend fester Bestandteil der Therapieoptionen bei Ösophagusperforationen.

Der Stent hat sich in der Behandlung von Ösophagusperforationen zwischenzeitlich fest etabliert. Seit 2008 wird auch die endoskopische Vakuum Therapie immer häufiger angewandt. Der VACStent ist ein neues Kombinationsprodukt, das 2003 von Stefan Benz und Frank Pfeffer (VACStent MedTech AG, Switzerland) entwickelt wurde und seit 2019 kommerziell erhältlich ist.

Der VACStent® wurde entwickelt, um die Vorteile der endoskopischen Vakuum Therapie, als auch die der Stent Therapie zu kombinieren. Die Unterdruck Therapie wird insbesondere aufgrund der Sog- und Drainagefunktion, sowie Anregung des Granulationsgewebes angewendet. Der Stent ist für die Patienten oft angenehmer während der Therapie, da die ösophageale Passage während der Therapie erhalten bleibt. Dies ermöglicht den Patienten zu trinken und auch der Kostaufbau kann rasch begonnen werden.

### **2.3.2. Fragestellung der Arbeit**

In dieser Studie wurde die Anwendbarkeit und Sicherheit des VACStents® als neue endoskopische Methode zur Behandlung von Ösophagusperforationen prospektiv untersucht. Ergänzend wurde der klinische Erfolg, definiert als vollständiger Verschluss der Perforationen, evaluiert und die Möglichkeit der enteralen Ernährung während der Therapie untersucht.

### **3. Material & Methoden**

In die Auswertung dieser prospektiven Studie gingen die Daten von 20 Patienten, die sich zur VACStent® Behandlung bei Ösophagusperforation eigneten, ein. Die Daten wurden in der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie an der Universitätsklinik Köln erhoben. Das Studienprotokoll wurde von einem medizinischen Ethik Komitee genehmigt (No 19-105\_1) und in einer frei zugänglichen Datenbank registriert (ClinicalGov.Trial, NCT03962179). Die durch die Endoskopie erlangten Informationen wurden aus dem in der Klinik verwendeten Endoskopieprogramm "Clinic WinData" (Version 8.08; E&L medical system GmbH, Erlangen, Deutschland) und die klinischen Daten aus der Krankenhaus Datenbank „Orbis“ (Version 08043301, Agfa HealthCare N.V., Belgium) entnommen. Die Datensammlung erfolgte in der „REDCap“ Datenbank (Version 9.1.24)

In dieser Studie wurden von September 2019 bis November 2020 konsekutiv 20 Patienten zur endoskopischen VACStent® Behandlung bei Ösophagusperforationen eingeschlossen. Die Diagnose einer Ösophagusperforation wurde mittels ÖGD bestätigt.

#### **3.1 Studieneinschluss**

Bevor die Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten, wurde durch einen Fragebogen ‚Visite 1: Screening‘ ermittelt, ob der Patient an der Studie teilnehmen kann und ob hierfür alle Kriterien erfüllt sind. Parallel konnten hierdurch die Basisdaten der Patienten dokumentiert werden:

Visite 1: Screening (vor Applikation VACStent):

<b>Checkliste</b>	<p>Einverständniserklärung des Patienten mit Unterschrift des Patienten und Prüfarzt vorhanden</p> <p>Einschlusskriterien erfüllt (s.u.)</p> <p>Ausschluss der Ausschlusskriterien (s.u.)</p> <p>Blutabnahmen erfolgt?</p>
<b>Patienteneigenschaften</b>	<p>Alter</p> <p>ASA-Klassifikation</p> <p>Geschlecht</p> <p>BMI</p>
<b>Prä-OP Daten</b>	<p>Strahlentherapie mit Insuffizienz erfolgt?</p> <p>Leberzirrhose vorhanden?</p> <p>Niereninsuffizienz vorhanden?</p> <p>Diabetes Mellitus vorhanden?</p> <p>Koronare Herzerkrankung vorhanden?</p> <p>Periphere arterielle Verschlusskrankheit vorhanden?</p> <p>Ist der Patient medikamentös immunsupprimiert?</p> <p>Besteht ein Nikotinabusus (Pack Years Angabe)</p>
<b>Angaben zur Ösophagusperforation</b>	<p>Ätiologie der Perforation</p> <p>Im Falle einer Anastomoseninsuffizienz, Angabe der postoperativen Tage zum Zeitpunkt der Diagnose</p> <p>Im Falle einer Anastomoseninsuffizienz Angabe zum operativen Eingriff der durchgeführt wurde</p> <p>Datum der Diagnose der Insuffizienz</p> <p>Ausmaß der Ösophagusperforation bezüglich der Zirkumferenz</p> <p>Ischämie im Bereich der Perforation vorhanden?</p> <p>Breite/Höhe/Tiefe Angaben der Perforation</p> <p>Lokalisation ab Zahnreihe in cm</p>

*Tabelle 3: Dokumentation der Visite 1*

Folgende Kriterien mussten zum Studieneinschluss erfüllt sein:

- Diagnose einer spontanen, iatrogenen oder post-interventionellen Ösophagusperforation
- Erreichbarkeit der Leckage mit dem Einführungssystem des VAC Systems
- Patientenalter mind. 18 Jahre
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung des Patienten/gesetzlichen Betreuers/Im Notfall studienunabhängiger Arzt

In dieser Studie wurde die VACStent® Therapie sowohl als Erstlinientherapie, als auch als Zweitlinientherapie bei Patienten mit zuvor frustraner endoskopischer Therapie durchgeführt.

Die folgenden Faktoren schlossen eine Studienteilnahme aus:

- Gleichzeitige Teilnahme an anderen interventionellen Prüfungen
- Endoskopische Unzugänglichkeit des betroffenen Abschnitts
- Therapeutische Vollantikoagulation mit einem INR (international normalized ratio) von > 1.5 und/oder PTT (partial thromboplastin time) >50 Sekunden, und/oder schwere Thrombozytopenie (Thrombozyten < 20.000/ul)
- Instabiler Patient mit schwerem septischem Krankheitsbild
- Ileusbild mit ständigem Erbrechen
- Personen, die in einem Abhängigkeits-/Arbeitsverhältnis zu Sponsor oder Prüfer stehen
- Unterbringung in einer Anstalt aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung
- Schwangerschaft/Stillzeit

### **3.2 Der VACStent®**

Der VACStent® wird von der Firma MedtecAG in der Schweiz hergestellt. Der Stent hat insgesamt eine Länge von 72 mm. Der Stent-Schaft hat einen Durchmesser von 14 mm. Die Stenttulpen an den Enden haben einen Durchmesser von 30mm. Der Stent Anteil dieses kombinierten Produktes ist ein selbstexpandierender Metallstent (SEMS), der von der Firma Micro-Tech Co. in Nanjing, China produziert wird. Der Stentanteil besteht aus nitinol Draht und ist mit Silikon-Parylen beschichtet. Dieser soll ein Einwachsen des Gewebes in den Stent verhindern und den Schwamm-Anteil des VACStents® abdichten. Der Stent ist mit einem offenporiger Polyurethanschaum der Firma Möller Medical GmbH (aus Fulda in Deutschland) entlang des 50 mm langen Stentschaftes ummantelt.

Der VACStent® wird mittels Applikationssystem platziert. Dieses Applikationssystem hat eine Länge von 1000mm und einen Durchmesser von 14mm (42F). Der Stent wird durch eine äußere Hülse komprimiert und im Applikationssystem integriert. Zur Platzierung des

VACStent® wird im Ösophagus die äußere Hülse von distal nach proximal zurückgezogen, sodass der VACstent® sich im Ösophagus entfaltet.

Der VACStent® hat in der Mitte des Stents einen Drainagenschlauch befestigt, der 2000mm lang und 10F im Durchmesser misst. Der Drainageschlauch ist am Polyurethan Schwamm befestigt.

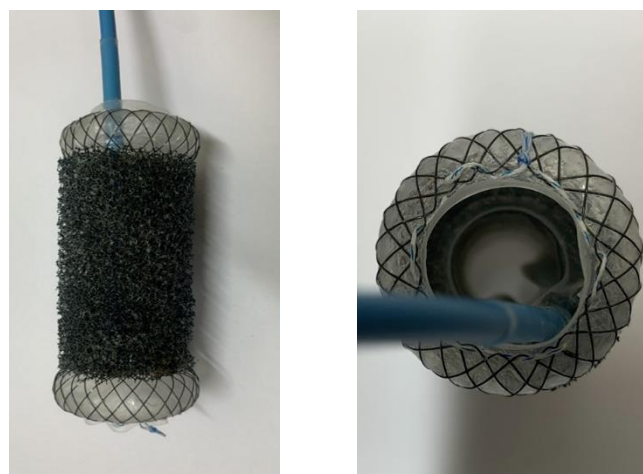
Zur Evaluation der VACStent® Implantation wurden folgende Kriterien durch die Bewertung „problemlos“, „leichte Probleme“, „deutliche Probleme“ und „nicht möglich“ dokumentiert:

<b>Platzierung</b>
<b>Entfaltung</b>
<b>Stabilität</b>
<b>Abdichtung der Perforation</b>
<b>Aufbau des Unterdrucks</b>

*Tabelle 4: Kriterien zu Evaluation der VACStent® Implantation*

Der VACStent® hat eine CE-Klassifizierung und ist in einer einzigen Größe verfügbar.

In Abbildung 7 und 8 ist der VACStent in der aktuellen Ausführung dargestellt. Das linke Bild zeigt den VACStent® von der Seite, das Rechte im Querschnitt. Der schwarzgefärbte polyurethan Schwamm ummantelt den aus Draht bestehenden Stent. Die blaue Drainagesonde wird nasal nach extern abgeleitet und an eine Pumpe angeschlossen.



*Abbildung 7: Der VACStent®*

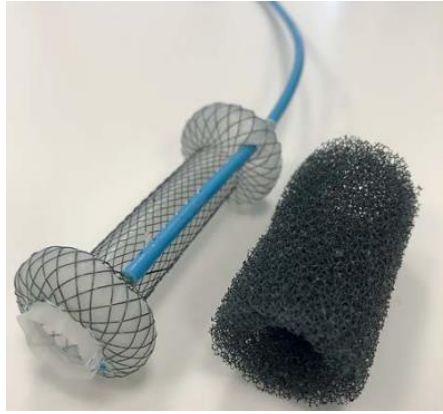


Abbildung 8: Aufbau des VACStent®<sup>68</sup>

### 3.2.1. VACStent® Applikation

Bestand der Verdacht auf das Vorliegen einer Ösophagusperforation erfolgte eine Ösophagogastroskopie mittels flexiblem Video assistiertem Ösophagogastroskop (beispielsweise., GIF-H190; GIF-XP180N; Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan). Je nach hämodynamischer Stabilität des Patienten wurde die endoskopische Untersuchung in Analgosedierung mit Propofol (beispielsweise Fresenius Kabi Deutschland GmbH) oder unter Allgemeinanästhesie durchgeführt.

Die Diagnose der Ösophagusperforation wurde, wenn korrekt, visuell bestätigt und das Ausmaß der Perforation notiert. Die Größe der Perforation wurde mithilfe der Messskala des Endoskopes abgemessen. Die Dokumentation wurde durch Videoaufnahmen ergänzt. Wenn eine paraluminale Wundhöhle vorlag, die zu klein für die Messung mittels der Skala des Endoskopes war, wurde die Größe mithilfe einer Biopsie Zange (z.B. Single-Use Radial Jaw™ 4, Boston Scientific, USA) abgeschätzt.

Ob eine Applikation des VACStents® möglich war, hing von folgenden Kriterien ab:

1. Ausreichende Abdeckung der Perforation durch den Polyurethan Schwamm
2. Mindestens 1 cm Abstand zwischen der Perforation und den Stenttulpen

Wenn die Anlage des VACStents® möglich war wurde dieser mittels Führungsdraht (MTW-Endoskopie W. Haag KG, Deutschland) über das o.g. Applikationssystem über der Perforation platziert. Ob eine adäquate Entfaltung des Stents erfolgt war, wurde visuell mittels Videoendoskop überprüft. Anschließend wurde der Drainageschlauch von der Mundhöhle über den Rachen aus der Nase ausgeleitet und an eine Vakuum Pumpe (VivanoTec®, Hartmann AG, Deutschland) mit einem kontinuierlichen Sog von 65 mmHg angeschlossen.



Mittels Bridl (Bridle Pro®, Applied Medical Technology, Inc. USA) wurde der Drainageschlauch an der Nase befestigt.

Zur besseren Darstellung zeigt Abbildung 9 wie der VACStent® auf der Perforation appliziert ist und der Drainageschlauch über die Nase ausgeleitet wird:

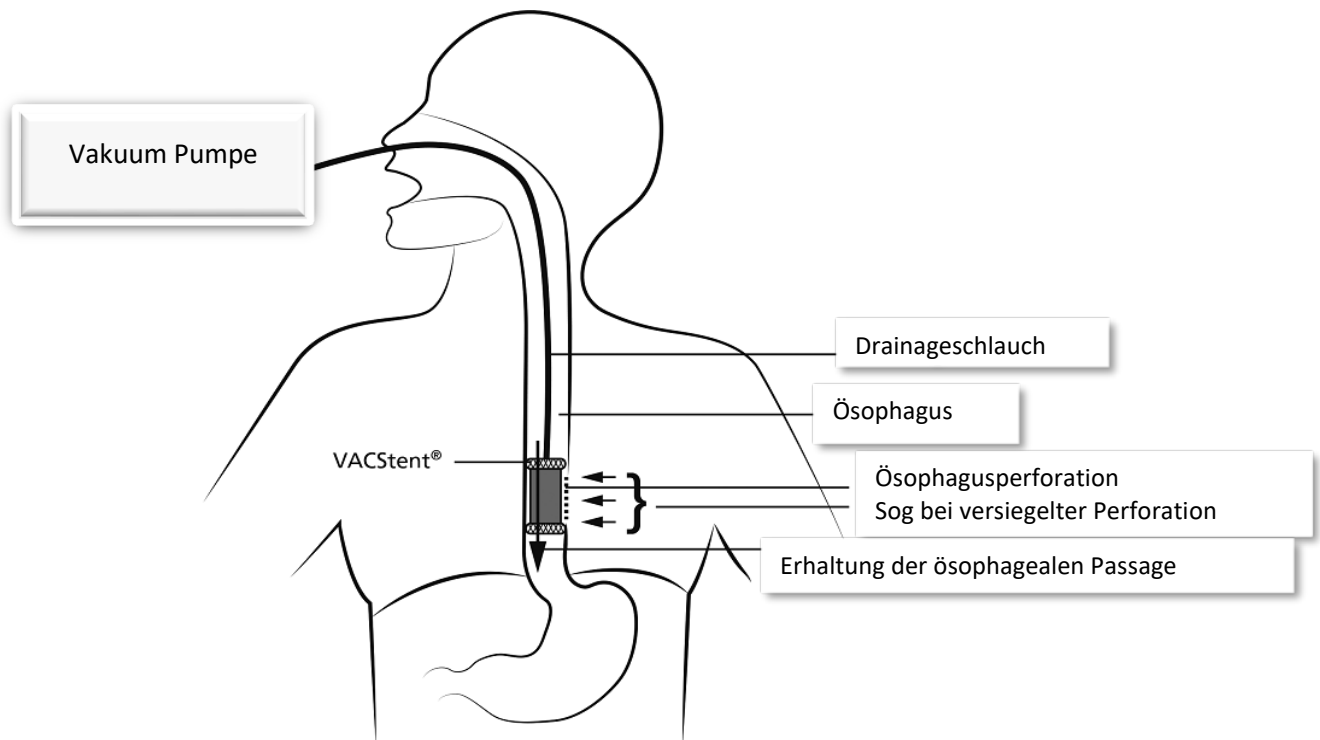


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Anwendung des VACStent®

Die seitliche Darstellung in Abbildung 9 zeigt wie der Schwamm die Ösophagusperforation abdeckt, während der Stent das ösophageale Lumen offenhält. Ergänzend ist dargestellt wie der Drainageschlauch aus der Nase ausgeleitet wird und an die Vakuumpumpe angeschlossen wird.

In Tabelle 5 ist aufgezeigt welche Aspekte der VACStent® Applikation dokumentiert wurden. Einerseits wurden die technischen Daten wie Interventionsdauer und Stententfaltung beschrieben, andererseits wurde auch die Sedierung und der Katecholaminbedarf der Patienten dokumentiert.

Kategorie	Parameter
<b>Allgemein</b>	Datum der Applikation
	Postinterventionstag # im Falle von postinterventionellen Ösophagusperforationen
	Dauer der Applikation
<b>Technische Anwendungen</b>	
<b>Bewertung mittels folgender Skalierung:</b>	
	- <b>Problemlos</b>
	- <b>Leichte Probleme</b>
	- <b>Deutliche Probleme</b>
	- <b>Nicht möglich</b>
	Platzierung
	Stabilität
	Stent Entfaltung
	Stentlumen stenosiert bei Applikation
	Ballondilatation des Stents bei Applikation
	Im Falle einer Ballondilatation mm-Angabe bezüglich Ausmaßes der Dilatation
	Aufbau des Unterdrucks
	Abdichtung der Perforation
	Verwendete Pumpe
	Verwendeter Unterdruck
	Letzte Kalibrierung der Pumpe
	VACStent Einsatz erfolgreich
<b>Patientendaten zum Zeitpunkt der Intervention</b>	
	Katecholaminbedarf
	Art der Sedierung
	Dokumentation von Stentbezogenen Komplikationen während des Eingriffs
	Bildgebung nach VACStent Anlage erfolgt

Tabelle 5: Dokumentation während der VACStent® Applikation

#### Dokumentation während der Therapie mittels VACStent®

Während der VACStent® einlag, wurden gemäß Studienprotokoll, Daten zu täglichen klinischen Komplikationen, Ernährungsmöglichkeiten und die Pumpfunktion der elektronischen Sogpumpe nach folgenden Dokumentationsbögen erfasst:

Formblatt zur Erfassung täglicher Komplikationen während der VACStent® Therapie:

Tägliche Komplikationen		
	Ja	Nein
Sepsis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Blutung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dialyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Katecholamingabe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beatmung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antibiotikumgabe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antimykotikumgabe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Organversagen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hämofiltration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

---

Welche Art von Organversagen?

Lunge  
 Herz  
 Leber  
 Niere

---

Gastrointestinale Blutung?

Yes  
 No

---

Therapie bei GI Blutung?

Chirurgische Therapie  
 Konservative Therapie  
 Endoskopische Therapie

Abbildung 10: Dokumentation von Komplikationen

Zur genauen Beurteilung der Sogfunktion des Schwammes, auch in Kombination mit enteraler Ernährung, wurde die SogEinstellung dreimal täglich kontrolliert und dokumentiert.

Während der Therapie wurde in dieser Studie ebenfalls notiert, ob die Patienten Katecholaminbedarf hatten.

Neben der Untersuchung der Anwendbarkeit des VACStent®, wurde ebenfalls dokumentiert, ob eine enterale Ernährung während der Therapie möglich war. Hierfür wurde die Ernährungsform genau dokumentiert

### 3.2.2. VACStent® Wechsel

Der VACStent® wurde alle 3-5 Tage nach Applikation gewechselt, falls nach diesem Zeitraum die Perforation noch nicht vollständig ausgeheilt war. Zur Vorbereitung auf die Entfernung des VACStent® wurde die Vakuum Pumpe zwei Stunden vor der Untersuchung ausgeschaltet. Während der endoskopischen Untersuchung, kurz vor Herausnahme des VACStent® wurden 20ml steriles Wasser (z.B. Ampuwa®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) über den Drainageschlauch gespült. Diese Spülung feuchtet den Schwamm des VACStent® an, sodass dieser sich leichter von der ösophagealen Schleimhaut lösen ließ. Zur Entfernung des VACStent® wurde der Drainageschlauch von der Nase zurück in die Mundhöhle verlagert und

mittels endoskopischer Zange am VACStent® und am Drainageschlauch simultan gezogen um den VACStent® vollständig zu entfernen. Zuletzt wurde dann die Wundhöhle endoskopisch begutachtet und beschlossen, ob die Ausheilung beendet war, eine weitere VACStent® Anlage sinnvoll wäre, oder, im Falle eines Therapieversagens durch den VACStent®, eine andere endoskopische Therapieoption erforderlich war.

Während des gesamten Krankenhausaufenthaltes wurden ab dem ersten Tag der VACStent® Implantation bis zur Entlassung täglich folgende Laborparameter dokumentiert:

- Hämoglobin in mg/dL
- Leukozyten bei x10E9/l
- Quick in %
- APTT in Sekunden
- Kreatinin in mg/dl
- Bilirubin in mg/dl
- CRP in mg/l
- PCT in ug/l
- Körpertemperatur in °C

### **3.3 Supportive Therapie**

Parallel zur VACStent® Therapie wurden noch zusätzliche Maßnahmen ergriffen, um eine Abheilung der Perforation und die Genesung der Patienten zu beschleunigen. Bei allen Patienten wurde eine dreilumige nasogastrale Sonde gelegt (z.B. Firma Freka® Trelumina, Fresenius Kabi Deutschland GmbH). Diese wurde direkt nach VACStent® Applikation eingesetzt, um eine ausreichende enterale Ernährung zu gewährleisten, während gleichzeitig die Möglichkeit zur gastrischen Dekompression und Ableitung des Refluxes bestand. Zusätzlich wurde eine intravenöse antibiotische und antimykotische Therapie verabreicht. Falls erforderlich, wurden ergänzend CT- oder Ultraschall gestützte, sowie chirurgisch angebrachte Drainagen angelegt.

### **3.4 Ergebnisbestimmung**

Diese Studie wurde als Machbarkeitsstudie konzipiert, sodass der primäre Endpunkt der Untersuchung die technische Machbarkeit der VACStent® Applikation war. Dies wurde nach jeder VACStent® Applikation geprüft und galt als erreicht, wenn der VACStent® an der gewünschten Stelle ohne Aufkommen von Komplikationen angebracht war. Zusätzlich zur Evaluation der technischen Machbarkeit wurde der klinische Erfolg evaluiert. Dieser wurde als

kompletter Verschluss der Perforation definiert, sobald weder klinisch noch radiologisch der Hinweis auf eine persistierende Perforation bestand und eine weitere Therapie nicht erforderlich war.

Klinischer Misserfolg war gegeben, wenn weiterhin Flüssigkeit durch die Perforation austrat, eine persistierende Fistel vorlag, ein chirurgischer Eingriff erforderlich wurde, die Methode der endoskopischen Therapie gewechselt werden musste oder der Patient verstarb, bevor ein Verschluss der Perforation festgestellt werden konnte. Wenn sich klinisch der Verdacht auf ein Therapieversagen ergab, wurde direkt eine weiterführende Diagnostik eingeleitet um dies zu bestätigen. Diese wurde entweder durch eine vorzeitige ungeplante erneute ÖGD, oder mittels bildgebender Diagnostik durchgeführt.

Neben primärem und sekundärem Endpunkt wurden Komplikationen, die durch die VACStent® Therapie entstanden sind, dokumentiert. Folgende Komplikation waren zu beobachten: Blutungen, Entstehung von Stenosen durch den Stent Anteil, Stent Migration, das Auftreten von neuen Fisteln oder Wanddefekten, Erforderlichkeit eines chirurgischen Eingriffes oder Tod des Patienten. Schwere Komplikationen wurden definiert als Ereignisse, die im Zusammenhang mit dem VACStent® auftraten und zu einem Aufenthalt auf der Intensivstation oder zum Tode führten.

Des Weiteren wurden folgendes untersucht:

- Möglichkeit der oralen Ernährung während der VACStent® Therapie
- Therapiedauer
- Anzahl der Eingriffe mit Applikation des VACStent®
- Krankenhausaufenthaltsdauer

Alle Patienten wurden nach Abschluss der VACStent® Therapie ein Jahr durch regelmäßige Visiten, 30 Tage nach Entlassung, 6 und 12 Monate nach Entlassung, nachverfolgt. Zu jeder Visite wurde eine Endoskopie durchgeführt, bei der folgende Aspekte dokumentiert wurden:

- Vollständige Ausheilung der Perforation
- Vorhandensein einer Resthöhle der Wunde
- Klinische Komplikationen seit der Entlassung des Patienten

Zur besseren Einschätzung der Schwere und des Verlaufes des Krankenhausaufenthaltes, wurden mittels Entlassungsvisite folgende Eckdaten und Komplikationen während des Aufenthaltes, wie folgt dokumentiert:

- Anzahl der Tage zwischen ersten VACStent® Anlage und Entlassung
- Anzahl der Tage auf ITS
- Anzahl der Tage auf Normalstation

- Anzahl der VACStent® Wechsel
- Anzahl der Tage an dem der Patient mit dem VACStent® behandelt wurde
- Vollständige Abheilung der Ösophagusperforation
- Detektion einer Ösophagusstenose

### **3.5 Visiten nach Entlassung**

Um auch die Langzeitentwicklung der Patienten nach der Therapie zu beobachten, wurden die Studienpatienten, soweit möglich, bis zu 12 Monate nach der Krankenhausentlassung nachvisitiert.

Hierfür wurden folgende Visiten für das Studienprotokoll festgelegt:

1. Visite 30 Tage nach Entlassung
2. Visite 6 Monate nach Entlassung
3. Visite 12 Monate nach Entlassung

Bei diesen Visiten wurde mittels endoskopischer ÖGD die vollständige Ausheilung der Perforation bzw. vorhandene Resthöhlen, Fisteln oder Stenose dokumentiert. Des Weiteren wurde anamnestisch besprochen, ob es zu Komplikationen seit der Entlassung gekommen war.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die Verteilung der quantitativen Variablen wurden als Mittelwert ( $\pm$  SD) durch Median und Interquartilsabstand oder als Verhältnis dargestellt. Die kategorialen Variablen wurden durch Zählung und in Prozenten angegeben. Aufgrund der kleinen Patientenzahl wurde auf multivariate Analyse verzichtet. Die Datenanalyse wurde mittels SPSS Statistik Version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) für Windows (Microsoft Corp, Redmond, WA) erstellt.

## **4. Ergebnisse**

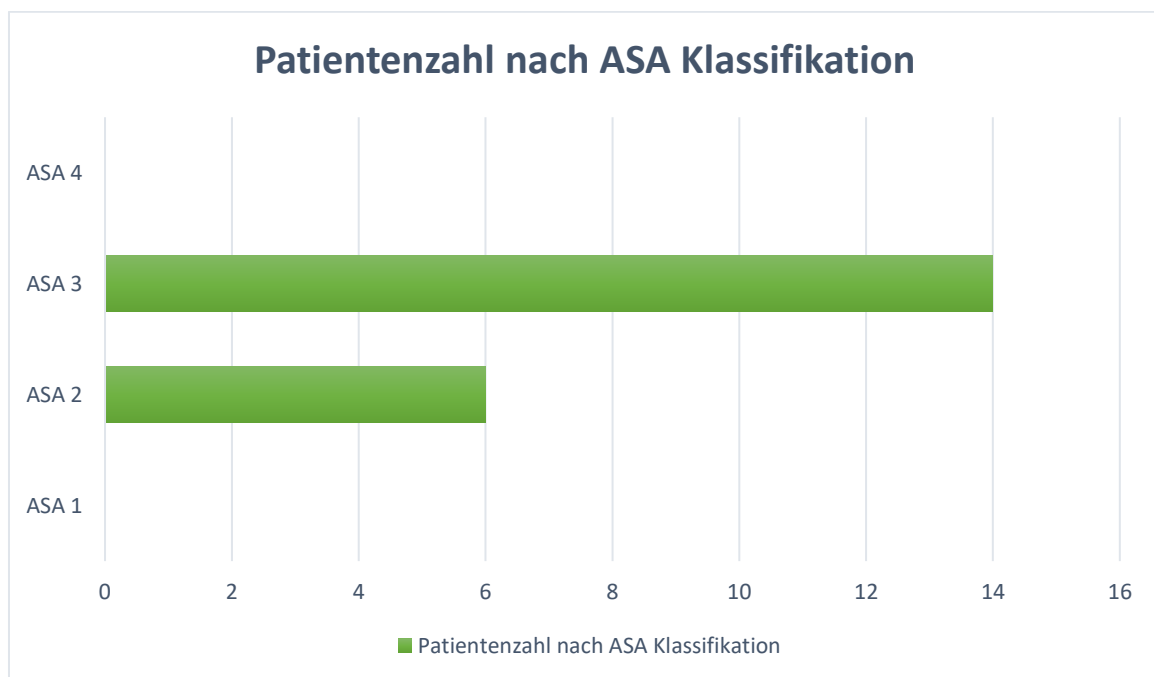
In dieser Studie wurden in der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie an der Universitätsklinik prospektiv 20 Patienten mit einer Ösophagusperforation durch VACStent® behandelt.

## 4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 20 männlichen Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von  $61.3 \pm 11.84$ .

Der klinische Zustand der Patienten wurde durch ASA Klassifizierung festgestellt. Die Asa Klassifikation evaluiert die Schwere der Komorbiditäten und gibt Auskunft über die perioperative Mortalität<sup>69</sup>

In der Graphik 1 sind die ASA Einstufungen der Patienten aus der Studie aufgezeigt. Die Mehrheit der Patienten (n= 14) fällt in die Gruppe ASA III und ist daher körperlich stark eingeschränkt und vorerkrankt.



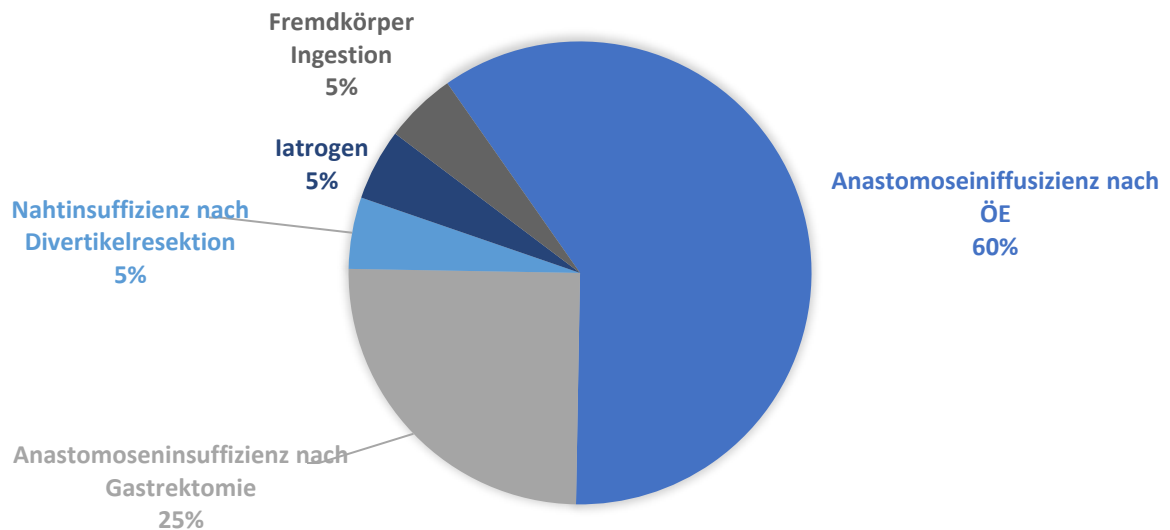
Graphik 1: ASA Klassifikation der Patienten

## 4.2 Eigenschaften der Ösophagusperforation

In Graphik 2 sind die verschiedenen Ätiologien und ihre Verteilung zu sehen. 85% der Patienten hatten ein Ösophaguskarzinom, sodass eine Ösophagusperforation infolge einer Anastomoseninsuffizienz aufgetreten war. Ein Patient erlitt eine Ösophagusperforation nach

einer Fremdkörper Ingestion und eine Perforation war iatrogen durch eine Ballondilatation aufgetreten.

## ÄTIOLOGIE DER ÖSOPHAGUSPERFORATION

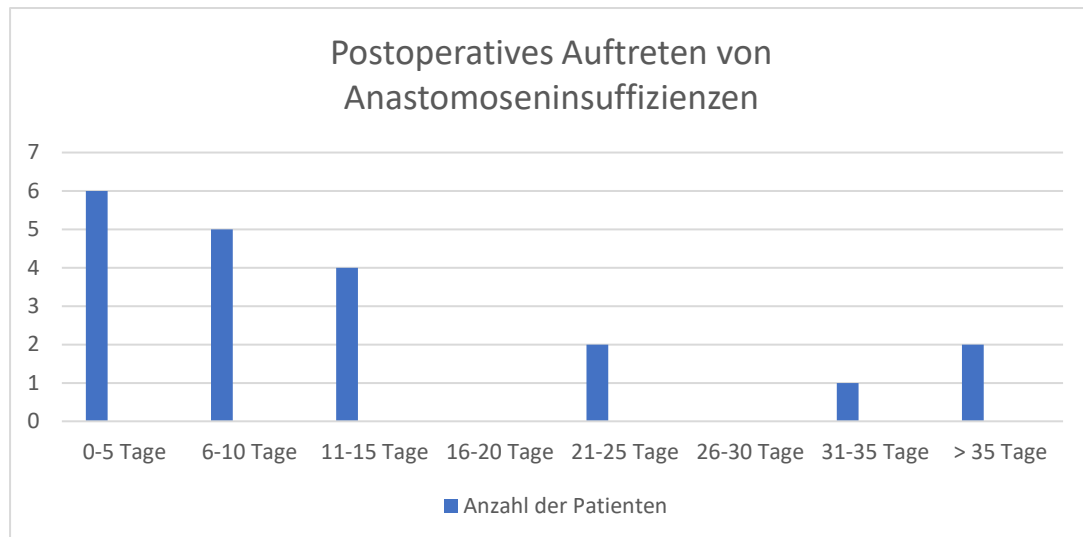


Graphik 2: Ätiologie der Ösophagusperforationen

Die meisten Ösophagusperforationen waren infolge einer Anastomoseninsuffizienz entstanden. Die früheste Anastomoseninsuffizienz die in die Studie eingeschlossen wurde, entstand 3 Tage nach der OP. Die späteste Anastomoseninsuffizienz wurde 211 Tage postoperativ in die Studie eingeschlossen.

Die Verteilung der postoperativen Perforationen nach Anzahl der postoperativen Tage kann in Graphik 3 nachvollzogen werden.





*Graphik 3: Zeitliche Darstellung des Auftretens von Anastomoseninsuffizienzen*

Graphik 3 zeigt die zeitliche Verteilung der aufgetretenen Anastomoseninsuffizienzen infolge einer Ösophagektomie. Es lässt sich ablesen, dass bei 17 von 20 Patienten (85%) die Insuffizienzen bis zu 25 Tage nach dem operativen Eingriff auftraten. Die Daten ergaben, dass die Mehrzahl der Anastomoseninsuffizienzen zwischen dem 5. und 25. Tag postoperativ auftraten. Die folgende Tabelle 6 zeigt die Größe und Lokalisation der Perforation zum Zeitpunkt der Diagnose auf:

<b>Patient Nr.</b>	<b>Größe der Perforation in cm</b>	<b>Größe der Wundhöhle</b>	<b>cm ab Zahnreihe</b>
<b>#1</b>	0,5 x 0,5	0,5	24
<b>#2</b>	0,5 x 0,5	0,5	39
<b>#3</b>	1,0 x 1,0	5	25
<b>#4</b>	1,0 x 1,0	1	40
<b>#5</b>	1,0 x 2,0	4	29
<b>#6</b>	0,5 x 0,5	0,5	24
<b>#7</b>	1,5 x 1,0	2	46
<b>#8</b>	2,0 x 2,0	7	25
<b>#9</b>	1,0 x 0,5	0,5	25
<b>#10</b>	1,0 x 1,0	6	25
<b>#11</b>	1,0 x 1,5	2	23
<b>#12</b>	2,0 x 2,0	2	39
<b>#13</b>	2, 0 x 2,0	2	24
<b>#14</b>	0,5 x 0,5	0,5	27
<b>#15</b>	1,0 x 1,0	4	27
<b>#16</b>	0,5 x 0,5	0,5	38
<b>#17</b>	0,5 x 0,5	0,5	37
<b>#18</b>	3,0 x 3,0	3	45
<b>#19</b>	1,0 x 1,0	1	26
<b>#20</b>	0,5 x 0,5	0,5	27

*Tabelle 6:Größe und Lokalisation der Ösophagusperforationen bei Erstdiagnose*

Der oben gezeigten Tabelle ist zu entnehmen, dass die größte Perforation 3 x 3 cm groß war. Die kleinste Perforation betrug 0,5 cm. Die durchschnittliche Breite einer Ösophagusperforation betrug  $1,1 \pm 0,68$  cm, die durchschnittliche Länge lag bei  $1,12 \pm 0,72$  cm. Die durchschnittliche Tiefe der Wundhöhle betrug  $2,15 \pm 2,03$  cm. Die Perforation am

distalsten im Ösophagus war bei 45 cm ab Zahnreihe lokalisiert, die proximalste Läsion befand sich bei 23 cm ab Zahnreihe.

### **4.3 Endoskopische und supportive Therapie**

3 von 20 Studienpatienten (15%) erhielten die VACStent® Therapie als zweitlinien Therapie, nachdem andere endoskopische Verfahren (VAC-Schwamm Therapie und/oder Stent) keine Abheilung erzielen konnten.

Die durchschnittliche Dauer zur Applikation eines VACStent® betrug 8,29 Minuten. Die Explantation erfolgte schneller und lag im Durchschnitt bei 6,25 Minuten.

Bei den 20 Patienten dauerte die Therapie mittels VACStent® durchschnittlich  $4,8 \pm 2,17$  Tage. Pro Patient wurden durchschnittlich 1,2 VACStents® für die Therapie verwendet.

Zusätzlich zur VACStent® Therapie wurde eine Magensonde bei 20/20 Patienten (100%) angelegt um eine enterale Ernährung zu gewährleisten. 85% (17/20 Patienten) erhielten ergänzend eine antimikrobielle oder antimykotische Therapie intravenös.

50% der Studienpatienten (10/20) wurden auf der Intensivstation behandelt. Davon wurden 4 Patienten ausschließlich zur endoskopischen Untersuchung intubiert und auf der Intensivstation endoskopiert. Die 10 Patienten, bei denen keine intensivmedizinischen Maßnahmen erforderlich waren, wurden in der zentralen Endoskopie der Klinik und Poliklinik für Hepatologie und Gastroenterologie in der Uniklinik Köln endoskopiert. Postinterventionell konnten die Patienten auf die entsprechenden Normalstationen zurückverlegt werden. Insgesamt erhielten 17 aus 20 Studienpatienten eine Sedierung mit Propofol.

Während der VACStent® Therapie war bei 100% der Patienten der Sog kontinuierlich auf 65 mmHg eingestellt. Hierbei kam es zu keinen technischen Unterbrechungen.

#### 4.4 Therapieergebnisse

Technischer Erfolg, im Sinne einer erfolgreichen Anlage des VACStents® konnte bei 100% der Patienten erreicht werden (20/20). Erfolgreiche Abheilung einer Ösophagusperforation durch die VACStent® Therapie konnte bei 12 aus 20 Patienten (60%) erreicht werden. Die schrittweise Abheilung einer Perforation mittels VACStent® ist in Abbildung 11 dargestellt.



Abbildung 11: Abheilung einer Ösophagusperforation mittels VACStent® Therapie, Anastomoseninsuffizienz (a&b), einliegender VACStent® ( c ), Granulationsgewebe und Abdruck des VACStent an den Stenttupeln (d&e), abgeheilter Ösophagus (f)

Bei den Patienten, die den VACStent® als Zweitlinientherapie erhalten hatten, konnte kein klinischer Erfolg im Sinne einer Abheilung erreicht werden (0%). Bei den 17 Patienten, bei denen der VACStent® als Erstlinientherapie eingesetzt wurde, konnte bei 71% eine Abheilung der Läsion, also bei 12 Patienten, erreicht werden.

Bei 40% der Patienten (8/20) konnte mittels VACStent® keine Heilung der Perforation erreicht werden, sodass eine zweitlinien Therapie mittels alternativer endoskopischer Behandlungsstrategien erforderlich war. Mehrheitlich wurde bei 7 Patienten eine Unterdrucktherapie mittels zugeschnittenen VAC-Schwamms verwendet (e.g., EsoSponge®, B. Braun, Germany). Bei einem Patienten wurde eine chirurgische Intervention im Sinne einer Ösophagektomie durchgeführt. Abbildung 11 zeigt die makroskopische Granulation des Ösophagusgewebes in dem Bereich in dem der Schwamm auflag während der VACStent® Therapie.

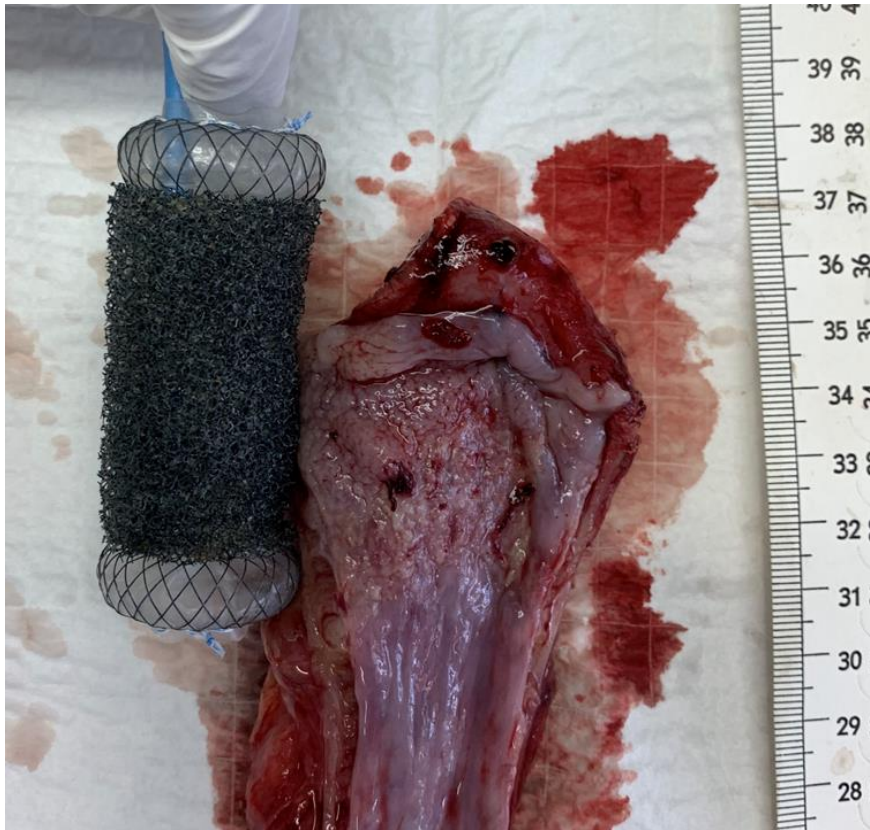


Abbildung 12: : makroskopisch sichtbares Granulationsgewebe im Ösophagusabschnitt, der Kontakt zum Schwamm während der VACStent® Therapie hatte

Durchschnittlich waren die Studienpatienten  $22.1 \pm 13.99$  Tage hospitalisiert.

#### 4.5 VACStent® bedingte Komplikationen

Während der Anwendung des VACStents® kam es zu technischen Komplikationen. Während der Applikation des VACStents® konnte bei keinem VACStent® eine suffiziente Stent Entfaltung des Stents auf 14 mm beobachtet werden. Da nach der VACStent® Applikation die Anlage einer nasogastralen Sonde vorgesehen war, wurde mittels Dilatationsballon der Stent entsprechend geweitet (e.g., CRETM Ballon Dilatation Katheter, Boston Scientific, USA).

Die häufig auftretende Migration des Stents in der Monotherapie konnte in der VACStent® Therapie nicht festgestellt werden, entsprechend trat dies in 0% der Fälle auf. Weitere Komplikationen wie Stentbruch, Unterbrechung des Soges, Lumenverlegung des Stents, Perforationen an der Ösophaguswand oder Stenosenbildung konnten nicht festgestellt werden.

Aufgrund des durch den Stent erhaltenen Lumens im Ösophagus, ist insbesondere die Möglichkeit einer enteralen Ernährung evaluiert worden. Bei 20 Studienpatienten gelang bei keinem Patienten die Aufnahme flüssiger Kost oder das Trinken von hochkalorischen Getränken (e.g., Fresubin Energy Drink, Fresenius Kabi Deutschland GmbH), da es während

der Therapie zur Verstopfung des Drainageschlauches kam. Nachdem die Nahrungsaufnahme erst kurz vor einem geplanten VACStent® Wechsel oder endoskopischen Eingriff gestattet wurde, musste keine VACStent® Therapie aufgrund der Okklusion der Drainageschläuche abgebrochen werden. Im Rahmen der ÖGD zum VACStent® Wechsel konnten Ernährungsreste an den Rändern der Stenttulpen, sowie im Bereich des Schwammes festgestellt werden.

Die VACStent® Applikation führte zu keinen Komplikationen. Es konnten keine schwerwiegenden Komplikationen im Zusammenhang mit der VACStent® Therapie festgestellt werden. Es kam zu keinen VACStent® assoziierten Todesfällen.

3 Patienten starben während des stationären Aufenthaltes und im Rahmen der Studie, dies war jedoch nicht auf die VACStent® Therapie zurückzuführen, sondern wurde im Zusammenhang mit der schwerwiegenden, metastasierten onkologischen Grunderkrankung gewertet.

#### **4.6 Follow up**

13/20 (65%) Patienten wurden 30 Tage nach Entlassung zur Visite in die Klinik gebeten. Es wurde bei allen eine ÖGD durchgeführt. Hierbei wurden bei keinem Patienten (0/13) eine Komplikation festgestellt werden. 3/20 Patienten waren seit der Entlassung verstorben. Bei 3/20 Patienten war aufgrund von Incompliance keine Nachsorge möglich. Ein Patient wurde ösophagektomiert nach frustraner Therapie, sodass hier die Studienteilnahme vorzeitig beendet wurde.

Eine weitere Visite erneut mit der Durchführung einer ÖGD wurde 6 Monate nach Entlassung durchgeführt. 11/20 (55%) Patienten konnten an dieser Visite teilnehmen. Ein Patient war zwischenzeitlich verstorben. Bei 2/11 (18%) Patienten konnte eine Komplikation festgestellt werden. Ein Patient wies in der Nachsorge Ösophagogastroskopie eine Stenose auf und einer eine Fistel im Bereich der Anastomose.

Die letzte Visite 12 Monate nach Entlassung konnte von 9/20 (45%) wahrgenommen werden. Beide Patienten mit vorbeschriebener Komplikation im Rahmen der Visite 6 Monate nach Entlassung wiesen die Stenose und die Fistel weiterhin auf. 3 Patienten waren seit der vorherigen Visite verstorben.

8/20 (40%) der Patienten beendeten die Studie nach Studienprotokoll.

## 5. Diskussion

Ösophagusperforationen sind weiterhin eine große medizinische Herausforderung, denn sie gehen mit einer hohen Mortalität und Morbidität einher<sup>4,5,66,67</sup>. Da eine frühzeitige Diagnose und Therapie zu einer geringeren Mortalität führt, ist es entscheidend, dass rasche und effektive Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen<sup>1,36</sup>. Zusätzlich zu den bekannten operativen Maßnahmen haben sich minimalinvasive endoskopische Verfahren wie der selbstexpandierende Metallstent oder die Unterdruck Therapie als alternative Behandlungsstrategien etabliert. Um die Vorteile der beiden letztgenannten Therapieoptionen zu verbinden, wurde ein neues medizinisches Produkt entwickelt, der VACStent<sup>70,71</sup>. Diese Studie evaluiert prospektiv die Sicherheit und Anwendbarkeit des VACStent® bei 20 Studienpatienten mit ösophagealer Perforation.

Retrospektiv konnte Chon et al bereits 2020 bei 10 Patienten einen technischen Erfolg des VACStent® von 100% feststellen<sup>72</sup>. Vergleichbare Daten ergab die prospektive Machbarkeitsstudie aus September 2021 von Lange et al <sup>73</sup>. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen dieser Studie überein. Wir konnten ebenfalls einen 100%igen technischen Erfolg in der Applikation des VACStents® bei allen Studienpatienten und insgesamt 24 VACStent® Applikationen konstatieren.

Während der VACStent® Applikation konnten in dieser Studie Probleme in der Anwendung festgestellt werden. Dies bezieht sich insbesondere auf die Entfaltung des beschichteten Stents, der sich nach Applikation nicht gänzlich entfaltete, sodass eine Ballondilatation erforderlich war um anschließend das Stentlumen mittels Endoskop zu passieren und die Magensonde zu platzieren. In der retrospektiven Studie aus 2020 von Chon et al. wurde dies bereits beschrieben<sup>70</sup>. Die Machbarkeitsstudie und die kumulativen Fallberichte von Lange et al. beschreiben diese Problematik während der VACStent® Anwendung nicht <sup>68,73</sup>. Die veröffentlichte Vorstellung und Anleitung zum VACStent® von Schmider et al. beschreibt diese Komplikation ebenfalls nicht, jedoch wird hier darauf verwiesen, dass die Dauer bis zur gänzlichen Stent Entfaltung 24-48 Stunden beträgt<sup>71</sup>. Aufgrund der Anwendung der Stent Therapie bei Ösophagus Läsionen ist bekannt, dass der Stent eine Latenzzeit bis zur vollständigen Expansion benötigt<sup>34,50</sup>. In der Anwendung des VACStents® stellt dies jedoch aus mehreren Gründen eine Herausforderung dar. Während in der alleinigen Stent Therapie die Therapiedauer mehrere Wochen betragen kann und soll, ist der VACStent® in Bezug auf das Wechselintervall an die Erfordernisse der Unterdrucktherapie angelehnt, sodass, in dieser Studie ein Wechsel nach 3 - 5 Tagen erfolgte. Das kurze Anwendungsintervall macht es also erforderlich, dass der Stent sich rasch entfaltet um die Stent Wirkung nutzen zu können. Dies konnte in unserer Anwendung nur durch eine Ergänzung mittels Ballondilatation erreicht

werden. Es bleibt also die Frage, ob die langsame Stent Entfaltung Einfluss auf die VACStent® Funktion hat. Grund für die langsame Expansion des Stents könnte der Schwamm sein, der den Stent Schaft ummantelt und somit die Aufstellkräfte des Metallstents einschränken könnte. Dass externe Kompression des Stentes die Stenteigenschaften beeinflusst, konnte bereits durch Bürger et al. festgestellt werden<sup>74</sup>. Aufgrund dieser Beobachtung ist daher zu diskutieren ob sich gegebenenfalls andere Materialien besser eignen würden, als der aktuell verwendete Polyethylen Schwamm. Loske et. al hat Daten bezüglich einer offenporigen Folie mit ähnlichen Sogeeigenschaften publiziert<sup>75</sup>. Es wäre entsprechend interessant, durch weitere VACStent® Designs mögliche Wirkunterschiede in weiteren Studien zu untersuchen.

Aufgrund der zuvor beschriebenen unvollständigen Stent Entfaltung wurde eine Stent Dislokation während der Therapie befürchtet, denn eine häufig beobachtete Komplikation in der SEMS Monotherapie ist die Stent Migration<sup>34,50</sup>. Wie auch in den anderen Studien zur VACStent® Therapie, gab es in unserer Studie keinen Patienten bei dem es zu einer Dislokation des VACStents® kam<sup>68,70,73</sup>. Es ist anzunehmen, dass die Sogfunktion des Schwammes als Teil der Unterdrucktherapie den VACStent® so fest mit der Ösophaguswand verbindet, dass der VACStent® gut fixiert ist und nicht disloziert. Ergänzend könnte der Drainageschlauch, der über die Nase ausgeleitet wird, zusätzliche Stabilität und Halt bringen.

Die Kombination aus Unterdruck Therapie und Stent sollte die Vorteile beider Therapietechniken verbinden. Ein großer Vorteil der Stent Therapie ist die Möglichkeit der oralen Nahrungsaufnahme von flüssiger und breiiger Kost während der Therapie<sup>76</sup>. Während der Unterdruck Therapie ist die ösophageale Passage blockiert, sodass keine orale Nahrungsaufnahme oder Trinken möglich ist. Daher wurde neben der technischen Machbarkeit und Sicherheit der VACStent® Anwendung auch analysiert, ob sich der Vorteil der enteralen Ernährung unter VACStent® Therapie bestätigt. In der retrospektiven VACStent® Studie aus 2019 ergaben sich keine Komplikationen beim Trinken von Wasser, sodass die Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, auch hochkalorische Flüssignahrung zu sich nehmen durften<sup>70</sup>. Hierbei zeigte sich jedoch kurze Zeit nach der enteralen Einnahme eine Verstopfung des Drainageschlauches, der die Nahrung fast vollständig absaugte. Anschließend konnte, nach Entfernung des VACStent®, Nahrungsreste im Bereich des Granulationsgewebes unter dem Schwamm gesehen werden. Entsprechend konnte rückgeschlossen werden, dass die Abdichtung der ösophagealen Wunde durch die Stenttulpen nicht ausreichend war, sodass Nahrung an den Stenttulpen vorbei, in den Bereich des Schwammes und des Stent Schafts gelangen konnte. Die Tatsache, dass der VACStent® keine suffiziente Abdeckung der Ösophagusperforation vor Nahrungsresten gewährleistet, kann mehrfach begründet werden. Es besteht die Möglichkeit, dass durch die bereits erwähnte unvollständige Stentexpansion, die Stenttulpen nicht ausreichend abdichten, sodass



Nahrungsreste hinter den Stent gelangen können. Die unvollständige Expansion ist möglicherweise mit der kurzen Therapiedauer assoziiert. Dies stellt entsprechend in Frage, ob ein Wechselintervall von 3-5 Tagen zu kurz ist und ein längeres Intervall indiziert wäre. In zwei aus drei Fallberichten hat Lange et al. den VACStent 5-7 Tage in situ belassen, sodass dies gegebenenfalls eine alternative Therapiedauer suggeriert, die ausreichend Zeit zur vollständigen Ausdehnung des Stents im VACStent® lässt<sup>68</sup>. Zusätzlich könnte der Schwamm, der den Stent ummantelt auch eine gänzliche Entfaltung behindern<sup>74</sup>. Entsprechend wäre die Untersuchung von unterschiedlichen Modellen des VACStent® unter Verwendung von verschiedenen Materialien jeweils für Stent und Schwamm interessant<sup>49,74,75</sup>. Neben möglichen VACStent® assoziierten Ursachen für die insuffiziente Versiegelung der Stenttulpen, könnte auch der Sog der Unterdruck Therapie Einfluss auf die Stententfaltung und infolgedessen auf die Abdichtung der Wunde durch den Stent haben. Eine genaue Ermittlung des idealen Sogdrucks ist noch nicht erfolgt und sollte durch weitere Studien konkretisiert werden. Die Kombination aus den Aufstellkräften des Stents und dem Sog könnte die Kräfte, die die vollständige Expansion des Stents behindern, potenzieren, sodass beim VACStent® im Vergleich zu der separaten endoskopischen Unterdruck Therapie, eventuell ein geringerer Sog indiziert ist.

In dieser Studie konnte bei 12 von 20 Patienten eine Perforation des Ösophagus mittels VACStent® Therapie ausgeheilt werden. Das ergab eine Heilungsrate von 60%. Diese ist im Vergleich zu der retrospektiven VACStent® Studie von Chon et al., bei der die Heilungsrate bei 70% lag, niedriger. Bludau et. al gelang bei der EVT von ösophagealen Leckagen eine Heilungsrate von 77.9% und Dasari et al konnte durch die Stent Therapie bei ösophagealen Perforationen eine Heilungsrate von 81% erzielen<sup>9,77</sup>. Entsprechend erscheint der klinische Erfolg bei Anwendung des VACStent® im Vergleich zu den Monotherapien geringer zu sein. Für diese beachtlichen Unterschiede in den Heilungsraten können mehrere Faktoren eine Rolle spielen. Einerseits stimmt die Patientenanzahl in dieser Studie nicht mit der der anderen Studien überein, sodass weitere prospektive Studien mit einer größeren Kohorte erforderlich sind. Des Weiteren fällt beim Vergleich der Studien auf, dass es sich um kein homogenes Patientenkollektiv in Bezug auf die Genese der Ösophagusperforation handelt. Es erfolgte, wie auch in dieser Studie der Einschluss von allen Patienten die das Kriterium einer Ösophagusperforation erfüllten, ohne Unterscheidung der Ursache der Verletzung, des Zeitpunktes der Diagnose oder des Ausmaßes der Läsion. Ergänzend ist zu vermerken, dass in dieser Studie 5 von insgesamt 8 Patienten, bei denen es zu keinem Therapieerfolg kam, eine große paraluminale Wundhöhle vorwies. Diese Wundhöhlen waren über 2 cm groß, sodass bei diesen Patienten anschließend eine EVT Monotherapie durchgeführt wurde, da der Schwamm sehr gut in Wundhöhlen, präzise auf die Größe zugeschnitten, platziert werden kann. Aufgrund der technischen Gegebenheiten des VACStents® eignet sich dieser nicht gut

für Ösophagusperforationen mit großen Wundhöhlen, sodass dies eventuell auch zu der geringeren Heilungsrate beigetragen hat. Es wäre empfehlenswert weitere prospektive Studien mit einer konkreten Indikationsstellung für den VACStent® durchzuführen.

In der EVT Therapie wird, nach den bislang bekannten Studien, ein Sog von 100-125 mmHg verwendet<sup>9</sup>. Aufgrund der Kombination von Aufstellkräften des Stents und Sog durch den Schwamm wurde bei diesem Studiendesign das erhöhte Risiko einer Perforation während der Therapie diskutiert. Entsprechend wurde der Sog in dieser Studie auf 65mmHg reduziert. Die retrospektive Studie mit 10 Studienpatienten von Chon et al. hatte histologisch nachweisen können, dass eine suffiziente Granulation bei einem Sog von 65 mmHg erreicht werden konnte<sup>70</sup>.

Um bekannte Komplikationen der EVT Therapie, wie Blutungen oder Verletzungen des Ösophagus, während der VACStent® Entfernung zu vermeiden, wurden zwei Maßnahmen durchgeführt. Zum einen wurde der Sog zwei Stunden vor geplanter ÖGD abgeschaltet. Zum anderen wurde, wie in der EVT Monotherapie, der Schwamm mit Wasser über den Drainageschlauch gespült, um die Entfernung des VACStents® zu vereinfachen. Es kam bei Anwendung dieser Maßnahmen zu keinen Komplikationen und Blutungen, weitere Perforationen oder Verletzungen des Ösophagus konnten unter der VACStent® Therapie vermieden werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der VACStent® eine sichere endoskopische Therapieoption zur Behandlung von Ösophagusperforationen ist. Es gab keine Nebenwirkungen oder Komplikationen, die mit der Anwendung des VACStent® assoziiert wurden. Zur Evaluation der Anwendbarkeit eines neuen Medizinproduktes ist auch der ökonomische Aspekt in der abschließenden Bewertung beachtlich. Im Vergleich zur EVT oder Stenttherapie als singuläre Therapieoptionen, sind die Kosten der Anwendung des VACStent® aktuell doppelt so hoch. Der VACStent® bietet jedoch im Vergleich zur EVT nicht die Möglichkeit auf Wundhöhlen zugeschnitten oder dort eingelegt zu werden, da es ausschließlich endoluminal angewendet werden kann. Der Vorteil der enteralen Ernährung, der durch die Stent Therapie gewährleistet ist, konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der technischen Ähnlichkeiten des Schwammes im VACStent® mit dem welcher bei einer EVT zur Anwendung kommt, ist ein ähnliches Wechselintervall des VACStents, wie das des Schwammes erforderlich, sodass mehrere VACStents® pro Patient verwendet werden müssen. Auch in der Fallreihe von Lange et al. wurden pro Patient zwei VACStents® verwendet<sup>68</sup>. Entsprechend sind derzeit noch hohe Therapiekosten bei der Anwendung des VACStent® zu erwarten. Es ist jedoch nicht zu vernachlässigen, dass die Kombination aus Stent und Unterdrucktherapie eine kürzere Therapiedauer im Vergleich zur EVT ermöglichen

könnte, wenn die Indikationsstellung zur Anwendung konkreter formuliert werden kann. Hierfür wären weitere Studien erforderlich.

Limitation dieser Studie ist die kleine Patienten Gruppe von 20 Studienpatienten. Da der VACStent® nur in einer Größe zur Verfügung stand, könnte dies ebenfalls negativen Einfluss auf die Heilungsrate gehabt haben.

Aufgrund der Neuheit des VACStent® ist die Anwendung noch nicht etabliert und es gibt nur wenige Daten zur Anwendung und zu den Heilungsraten dieser neuen Therapieoption. Es wäre hilfreich Studien mit konkreteren Einschlusskriterien durchzuführen, die eine genauere Indikationsstellung für den VACStent® ermöglichen. Die Daten dieser Studie suggerieren, dass Perforationen mit einer großen Wundhöhle keine gute Heilungstendenz unter der VACStent® Therapie gezeigt haben. Entsprechend ist dies möglicherweise keine gute Indikation. Stattdessen würden beispielsweise intraluminale Anastomoseninsuffizienzen eine erfolversprechendere Indikation für den VACStent® darstellen. Um dies objektiv zu validieren sind weitere Studien erforderlich.

In Zusammenschau der Ergebnisse ist der VACStent® ein sicheres und gut anwendbares weiteres endoskopisches Verfahren zur Behandlung von Ösophagusperforationen. 100% der VACStents® konnten komplikationslos eingelegt werden. Die Heilungsrate von 70% ist im Vergleich zu EVT und Stent Therapie geringer, jedoch wären hier weitere Daten und eine Studie zum direkten Vergleich hilfreich, um eine eindeutigere Indikationsstellung zu ermöglichen.

Der VACStent® ist ein sicheres und technisch gut anwendbares endoskopisches Verfahren zur Behandlung von Ösophagusperforationen.

Der entscheidende Vorteil der enteralen Ernährung konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Mögliche technische Veränderungen des VACStent® und weitere Studien zur weiteren Datenauswertung wären hilfreich um hier weitere Schlussfolgerungen ziehen zu können. Es ist zudem empfehlenswert weitere Studien zur konkreten Indikationsstellung für den VACStent® einzuleiten.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Kaman L, Iqbal J, Kundil B, Kochhar R. Press Elmer Management of Esophageal Perforation in Adults. *Gastroenterol Res* • 2010; **3**: 235–44.
- 2 Hasan S, Jilaihawi ANA, Prakash D. Conservative management of iatrogenic oesophageal perforations-a viable option. 2005. DOI:10.1016/j.ejcts.2005.03.006.
- 3 Tettey FWACS MEACTS Edwin FWACS MEACTS E Aniteye FWACS FRCA L Sereboe FWACS M Tamatey FWACS K Entsua-Mensah FWACS D Kotei DA K Frimpong-Boateng FWACS MEACTS MF. Article Management of intrathoracic oesophageal perforation: analysis of 16 cases. *Trop Doct* 2011; **41**: 201–3.
- 4 Wu JT, Mattox KL, Wall MJJ. Esophageal Perforations: New Perspectives and Treatment Paradigms. *J Trauma Acute Care Surg* 2007; **63**.  
[https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2007/11000/Esophageal\\_Perforations\\_\\_New\\_Perspectives\\_and.40.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2007/11000/Esophageal_Perforations__New_Perspectives_and.40.aspx).
- 5 Zimmermann M, Hoffmann M, Bruch P. Predictors of Morbidity and Mortality in esophageal Perforation: retrospective study of 80 Patients. *Scand J Surg* 2017; **106**: 126–32.
- 6 Stathopoulos P, Zumblick M, Wächter S, *u. a.* Endoscopic vacuum therapy (EVT) for acute esophageal perforation: Could it replace surgery? *Endosc Int open* 2022; **10**: E686–93.
- 7 Paspatis GA, Arvanitakis M, Dumonceau J-M, *u. a.* Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement - Update 2020. *Endoscopy* 2020; **52**: 792–810.
- 8 Jung CFM, Müller-Dornieden A, Gaedcke J, *u. a.* Impact of Endoscopic Vacuum Therapy with Low Negative Pressure for Esophageal Perforations and Postoperative Anastomotic Esophageal Leaks. *Digestion* 2021; **102**: 469–79.
- 9 Bludau M, Fuchs HF, Herbold T, *u. a.* Results of endoscopic vacuum-assisted closure device for treatment of upper GI leaks. *Surg Endosc* 2018; **32**: 1906–14.
- 10 Chirica M, Kelly MD, Siboni S, *u. a.* Esophageal emergencies: WSES guidelines. *World J Emerg Surg* 2019; **14**: 26.
- 11 Weber-Eibel J. Treatment for Esophageal Leakages. *J für Gastroenterol und Hepatol Erkrankungen* 2020; **18**: 8–17.
- 12 Mubang RN, Sigmon DF, Stawicki SP. Esophageal Trauma. Treasure Island (FL), 2021 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29261892>.
- 13 Biancari F, D'Andrea V, Paone R, *u. a.* Current treatment and outcome of esophageal perforations in adults: Systematic review and meta-analysis of 75 studies. *World J Surg* 2013; **37**: 1051–9.
- 14 Kassem MM, Wallen JM. Esophageal Perforation And Tears. Treasure Island (FL), 2021.
- 15 Brinster CJ, Singhal S, Lee L, Marshall MB, Kaiser LR, Kucharczuk JC. Evolving options in the management of esophageal perforation. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 1475–83.
- 16 Vial CM, Whyte RI. Boerhaave's Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Surg Clin North Am* 2005; **85**: 515–24.
- 17 Schwab R, Germer CT, Lang H. Notfälle in der Allgemein- und Viszeralchirurgie: Kurze Wege zur Therapieentscheidung. Springer Berlin Heidelberg, 2019  
<https://books.google.it/books?id=XpSNDwAAQBAJ>.
- 18 Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, *u. a.* [S2k guideline: quality requirements for

- gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022]. *Z Gastroenterol* 2015; **53**: E1-227.
- 19 Boerhaave H, Descripti Prius nec, Historia A, Vincent Derbes BJ, Edgar Mitchell R. The First Translation of the Classic Case Report of Rupture of the Esophagus, with Annotations HISTORY OF A GRIEVIUS DISEASE NOT PREVIOUSLY DESCRIBED. .
  - 20 Bladergroen MR, Lowe JE, Postlethwait RW. Diagnosis and Recommended Management of Esophageal Perforation and Rupture. *Ann Thorac Surg* 1986; **42**: 235–9.
  - 21 Khan AZ, Strauss D, Mason RC. Boerhaave's syndrome: diagnosis and surgical management. *Surgeon* 2007; **5**: 39–44.
  - 22 Tellechea JI, Gonzalez J-M, Miranda-García P, *u. a.* Role of Endoscopy in the Management of Boerhaave Syndrome. *Clin Endosc* 2018; **51**: 186–91.
  - 23 Schumpelick V, Siewert JR, Rothmund M. Praxis der Viszeralchirurgie: Gastroenterologische Chirurgie. Springer Berlin Heidelberg, 2006 <https://books.google.de/books?id=GgGCS8YaFwIC>.
  - 24 Brauer RB, Liebermann-Meffert D, Stein HJ, Bartels H, Siewert JR. Boerhaave's syndrome: analysis of the literature and report of 18 new cases. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus* 1997; **10**: 64–8.
  - 25 Cho Y-S, Chae H-S, Kim H-K, *u. a.* Endoscopic band ligation and endoscopic hemoclip placement for patients with Mallory-Weiss syndrome and active bleeding. *World J Gastroenterol* 2008; **14**: 2080–4.
  - 26 de Lutio di Castelguidone E, Merola S, Pinto A, Raissaki M, Gagliardi N, Romano L. Esophageal injuries: spectrum of multidetector row CT findings. *Eur J Radiol* 2006; **59**: 344–8.
  - 27 Petrone P, Kassimi K, Jiménez-Gómez M, Betancourt A, Axelrad A, Marini CP. Management of esophageal injuries secondary to trauma. *Injury* 2017; **48**: 1735–42.
  - 28 Tisherman SA, Bokhari F, Collier B, *u. a.* Clinical Practice Guideline: Penetrating Zone II Neck Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2008; **64**. [https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2008/05000/Clinical\\_Practice\\_Guideline\\_\\_Penetrating\\_Zone\\_II.42.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2008/05000/Clinical_Practice_Guideline__Penetrating_Zone_II.42.aspx).
  - 29 Wu W-T, Chiu C-T, Kuo C-J, *u. a.* Endoscopic management of suspected esophageal foreign body in adults. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus* 2011; **24**: 131–7.
  - 30 Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014; **6**: 112–20.
  - 31 Martin LW, Hofstetter W, Swisher SG, Roth JA. Management of Intrathoracic Leaks Following Esophagectomy. *Adv Surg* 2006; **40**: 173–90.
  - 32 Fabbi M, Hagens ERC, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: definitions, diagnostics, and treatment. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus* 2021; **34**. DOI:10.1093/dote/daaa039.
  - 33 Martin LW, Hofstetter W, Swisher SG, Roth JA. Management of intrathoracic leaks following esophagectomy. *Adv Surg* 2006; **40**: 173–90.
  - 34 Lyros O, Hollenbach M, Hoffmeister A, Gockel I. Perforationen am oberen Gastrointestinaltrakt. *Allg und Visz up2date* 2020; **14**: 467–81.
  - 35 Vermeulen BD, van der Leeden B, Ali JT, *u. a.* Early diagnosis is associated with improved clinical outcomes in benign esophageal perforation: an individual patient data meta-analysis. *Surg Endosc* 2021; **35**: 3492–505.

- 36 Vogel SB, Rout WR, Martin TD, Abbitt PL. Esophageal Perforation in Adults Aggressive, Conservative Treatment Lowers Morbidity and Mortality. 2005. DOI:10.1097/01.sla.0000164183.91898.74.
- 37 Bhatia NL, Collins JM, Nguyen CC, Jaroszewski DE, Vikram HR, Charles JC. Esophageal Perforation as a Complication of Esophagogastroduodenoscopy R E V I E W. *J Hosp Med* 2008; **3**: 256–62.
- 38 Vallböhmer D, Hölscher AH, Hölscher M, *u. a.* Options in the management of esophageal perforation: analysis over a 12-year period. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus* 2010; **23**: 185–90.
- 39 El Hajj II, Imperiale TF, Rex DK, *u. a.* Treatment of esophageal leaks, fistulae, and perforations with temporary stents: evaluation of efficacy, adverse events, and factors associated with successful outcomes. *Gastrointest Endosc* 2014; **79**: 589–98.
- 40 Van Boeckel PGA, Sijbring A, Vleggaar FP, Siersema PD. Systematic review: temporary stent placement for benign rupture or anastomotic leak of the oesophagus. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04663.x.
- 41 Paspatis GA, Dumonceau J-M, Barthet M, *u. a.* Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2014; **46**: 693–711.
- 42 Kantsevoy S V., Bitner M, Mitrakov AA, Thuluvath PJ. Endoscopic suturing closure of large mucosal defects after endoscopic submucosal dissection is technically feasible, fast, and eliminates the need for hospitalization (with videos). *Gastrointest Endosc* 2014; **79**: 503–7.
- 43 Dua KS. History of the Use of Esophageal Stent in Management of Dysphagia and Its Improvement Over the Years. *Dysphagia*; **32**. DOI:10.1007/s00455-017-9781-7.
- 44 Ong GKB, Freeman RK. Endoscopic management of esophageal leaks. *J Thorac Dis* 2017; **9**: S135–45.
- 45 Salminen P, Gullichsen R, Laine S. Use of self-expandable metal stents for the treatment of esophageal perforations and anastomotic leaks. *Surg Endosc* 2009; **23**: 1526–30.
- 46 Segalin A, Bonavina L, Lazzerini M, De Ruberto F, Faranda C, Peracchia A. Endoscopic management of inveterate esophageal perforations and leaks. .
- 47 Thompson SK, David •, Watson I. We Asked the Experts: „To Stent or Not to Stent... What is the Best Management of an Esophageal Leak or Benign Perforation?“ DOI:10.1007/s00268-020-05411-7.
- 48 Hindy P, Hong J, Lam-Tsai Y, Gress F. A Comprehensive Review of Esophageal Stents. 2012.
- 49 Kim KY, Tsauo J, Song H-Y, Kim PH, Park J-H. Self-Expandable Metallic Stent Placement for the Palliation of Esophageal Cancer. *J Korean Med Sci* 2017; **32**: 1062–71.
- 50 Ga Van Boeckel P, Dua KS, Lam Weusten B, *u. a.* Fully covered self-expandable metal stents (SEMS), partially covered SEMS and self-expandable plastic stents for the treatment of benign esophageal ruptures and anastomotic leaks. 2012 DOI:10.1186/1471-230X-12-19.
- 51 John A, Dhar Chowdhury S, Kurien RT, *u. a.* Self-expanding metal stent in esophageal perforations and anastomotic leaks. *Indian J Gastroenterol*; **39**: 445–9.
- 52 Tachezy M, Chon S-H, Rieck I, *u. a.* Endoscopic vacuum therapy versus stent treatment of esophageal anastomotic leaks (ESOLEAK): study protocol for a prospective randomized phase 2 trial. *Trials* 2021; **22**: 377.
- 53 Martins B da C, Retes FA, Medrado BF, *u. a.* Endoscopic management and

- prevention of migrated esophageal stents. *World J Gastrointest Endosc* 2014; **6**: 49–54.
- 54 Swinnen J, Eisendrath P, Rigaux J, *u. a.* Self-expandable metal stents for the treatment of benign upper GI leaks and perforations. *Gastrointest Endosc* 2011; **73**: 890–9.
- 55 Freeman RK, Ascoti AJ, Giannini T, Mahidhara RJ. Analysis of unsuccessful esophageal stent placements for esophageal perforation, fistula, or anastomotic leak. *Ann Thorac Surg* 2012; **94**: 955–9.
- 56 Wedemeyer J, Schneider A, Manns MP, Jackobs S. Endoscopic vacuum-assisted closure of upper intestinal anastomotic leaks. *Gastrointest Endosc* 2008; **67**: 708–11.
- 57 Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg* 1997; **38**: 563–76; discussion 577.
- 58 Loske G. Endoscopic negative pressure therapy of the upper gastrointestinal tract. *Der Chir* 2019; **90**: 1–6.
- 59 Kuehn F, Loske G, Schiffmann • Leif, Gock • Michael, Klar • Ernst. Endoscopic vacuum therapy for various defects of the upper gastrointestinal tract and Other Interventional Techniques. *Surg Endosc* 2017; **31**: 3449–58.
- 60 Laukötter MG, Senninger • N. Endoskopische Vakuumtherapie bei Ösophagusläsionen. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 2016; **30**: 260–5.
- 61 Leeds SG, Mencio M, Ontiveros E, Ward MA. Endoluminal Vacuum Therapy: How I Do It. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2019; **23**: 1037–43.
- 62 Rausa E, Asti E, Aiolfi A, Bianco F, Bonitta G, Bonavina L. Comparison of endoscopic vacuum therapy versus endoscopic stenting for esophageal leaks: systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2018; **31**: doy060.
- 63 Gubler C, Schneider PM, Bauerfeind P. Complex anastomotic leaks following esophageal resections: the new stent over sponge (SOS) approach. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus* 2013; **26**: 598–602.
- 64 Valli P V, Mertens JC, Kröger A, *u. a.* Stent-over-sponge (SOS): a novel technique complementing endosponge therapy for foregut leaks and perforations. *Endoscopy* 2018; **50**: 148–53.
- 65 Bartella I, Mallmann C, Bürger M, *u. a.* Stent-over-sponge (SOS): a rescue option in patients with complex postoperative anastomotic leaks after esophagectomy. *Endoscopy* 2019; **51**: E227–8.
- 66 Rutegård M, Lagergren P, Rouvelas I, Lagergren J. Intrathoracic anastomotic leakage and mortality after esophageal cancer resection: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2012; **19**: 99–103.
- 67 Markar S, Gronnier C, Duhamel A, *u. a.* The Impact of Severe Anastomotic Leak on Long-term Survival and Cancer Recurrence After Surgical Resection for Esophageal Malignancy. *Ann Surg* 2015; **262**: 972–80.
- 68 Lange J, Dormann A, Bulian DR, Hügler U, Eisenberger CF, Heiss MM. VACStent: Combining the benefits of endoscopic vacuum therapy and covered stents for upper gastrointestinal tract leakage. *Endosc Int open* 2021; **9**: E971–6.
- 69 Irlbeck T, Zwißler • B, Bauer • A. ASA-Klassifikation Wandel im Laufe der Zeit und Darstellung in der Literatur. *Anaesthesist* 2017; **66**: 5–10.
- 70 Chon S-H, Bartella I, Bürger M, *u. a.* VACStent: a new option for endoscopic vacuum therapy in patients with esophageal anastomotic leaks after upper gastrointestinal surgery. *Endoscopy* 2020; **52**: E166–7.
- 71 Schmider Emanuel; Wichmann, Dörte EZ. Vorstellung eines neuartigen Produktes für

- die endoskopische Unterdrucktherapie. *Endo-Praxis* 2021; **37**: 172–4.
- 72 Chon S-H, Töx U, Lorenz F, *u. a.* A Novel Hybrid Stent with Endoscopic Vacuum Therapy for Treating Leaks of the Upper Gastrointestinal Tract. *Visc Med* 2021; **37**: 403–9.
- 73 Lange G; Bernhardt, J; Knievel, J; Heiss, MM JK. VACStent - ein Device aus gecovertem Stent und endoluminalem Vakuumschwamm: Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Machbarkeitsstudie. *Z Gastroenterol* 2021; **59**: A 295.
- 74 Bürger M, Herbold T, Lange S, *u. a.* &In Vitro& Evaluation of Mechanical Properties of Segmented Esophageal Self-Expandable Metal Stents: Innovative Test Methods Are Needed. *J Laparoendosc & Adv Surg Tech Part A* 2019; **29**: 1168—1173.
- 75 Loske G, Schorsch T, Rucktaeschel F, *u. a.* Open-pore film drainage (OFD): a new multipurpose tool for endoscopic negative pressure therapy (ENPT). *Endosc Int open* 2018; **6**: E865–71.
- 76 Bower M, Jones W, Vessels B, Scoggins C, Martin R. Nutritional support with endoluminal stenting during neoadjuvant therapy for esophageal malignancy. *Ann Surg Oncol* 2009; **16**: 3161–8.
- 77 Dasari BVM, Neely D, Kennedy A, *u. a.* The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations. *Ann Surg* 2014; **259**: 852–60.



## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: möglicher Therapiealgorithmus bei einer Perforation im oberen Gastrointestinaltrakt <sup>29</sup> .....	17
Abbildung 2: In Bild a sind through the scope Clips dargestellt, Bild b zeigt einen applizierten over the scope Clip <sup>29</sup> .....	18
Abbildung 3: Darstellung der verschiedenen beschichteten Metallstents <sup>44</sup> .....	19
Abbildung 4: Platzierung des EVT-Schwammes intra- und paralumina im Ösophagus <sup>56</sup> .....	23
Abbildung 5: endoskopische Sicht auf einen EVT-Schwamm in einer Wundhöhle paraluminal <sup>53</sup> .....	23
Abbildung 6: Stent und EVT-Schwamm in der gleichen Anwendung <sup>61</sup> .....	24
Abbildung 7: Der VACStent®.....	30
Abbildung 8: Aufbau des VACStent® <sup>64</sup> .....	31
Abbildung 9: : Schematische Darstellung der Anwendung des VACStent®.....	32
Abbildung 10: Dokumentation von Komplikationen.....	34
Abbildung 11: Abheilung einer Ösophagusperforation mittels VACStent® Therapie, Anastomoseninsuffizienz (a&b), einliegender VACStent® ( c ), Granulationsgewebe und Abdruck des VACstent an den Stenttuplen (d&e), abgeheilter Ösophagus (f) .....	43
Abbildung 12: : makroskopisch sichtbares Granulationsgewebe im Ösophagusabschnitt, der Kontakt zum Schwamm während der VACStent® Therapie hatte .....	44

### 7.2 Graphikverzeichnis

Tabelle 1: Thieme Therapieprinzipien beim Perforationsmanagement <sup>29</sup> .....	14
Tabelle 2: WSES Kriterien zur Indikationsstellung der endoskopischen Therapie der Ösophagusperforation <sup>8,29</sup> .....	16
Tabelle 3: Dokumentation der Visite 1 .....	28
Tabelle 4: Kriterien zu Evaluation der VACStent® Implantation.....	30
Tabelle 5: Dokumentation währen der VACSTent® Applikation.....	33
Tabelle 6:Größe und Lokalisation der Ösophagusperforationen bei Erstdiagnose.....	41

### 7.3 Tabellenverzeichnis

Graphik 1: ASA Klassifikation der Patienten.....	38
Graphik 2: Ätiologie der Ösophagusperforationen .....	39
Graphik 3: Zeitliche Darstellung des Auftretens von Anastomoseninsuffizienzen .....	40

## **8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen**

*A new hybrid stent using endoscopic vacuum therapy in treating esophageal leaks: a prospective single-center experience of its safety and feasibility with mid-term follow-up*

Seung-Hun Chon, Julia Scherdel, Isabel Rieck, Florian Lorenz, Thomas Dratsch, Robert Kleinert, Florian Gebauer, Hans Friedrich Fuchs, Tobias Goeser, Christiane Josephine Bruns

in

*Diseases of the Esophagus*