

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki

Endoskopische Vakuumtherapie versus Stent Applikation bei Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie

-

systematisches Review und Metaanalyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Pasquale Scognamiglio

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.11.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas Rösch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Michael Tachezy

Inhaltverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Das Ösophaguskarzinom	5
1.1.1	Epidemiologie	5
1.1.2	Klassifikation	6
1.1.3	Risikofaktoren	6
1.1.4	Diagnostik und Staging	7
1.1.5	Stadien	8
1.1.6	Behandlung	8
1.1.7	Komplikationen nach Ösophagektomie	12
1.2	Die Anastomoseninsuffizienz	13
1.2.1	Definition und Klassifikation	13
1.2.2	Ätiologie und Risikofaktoren	13
1.2.3	Diagnostik	14
1.2.4	Behandlung	15
1.3	Ziel der Arbeit	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Einschlusskriterien	19
2.2	Ergebnisse	19
2.3	Suchstrategie	19
2.4	Datensammlung und Analyse	20
2.5	Studienqualität	20
2.6	Statistische Analyse	20
3	Ergebnisse	22
3.1	Beschreibung der Studien	22
3.2	Qualität der eingeschlossenen Studien	23
3.3	Metaanalyse	24
4	Diskussion	29
4.1	Verschlussrate	30
4.2	Behandlungsdauer	31
4.3	Komplikationen	31
4.4	Anzahl der Eingriffe	32
4.5	Datenqualität	32
4.6	Kosten	33
4.7	Neuheit der Studie	33
4.8	Studienbeschränkungen	34

4.9	Schlussfolgerung.....	34
5	Zusammenfassung.....	35
6	Abkürzungverzeichnis.....	37
7	Literaturverzeichnis.....	38
8	Danksagung.....	45
9	Lebenslauf.....	46
10	Eidesstattliche Erklärung.....	47

1 Einleitung

1.1 Das Ösophaguskarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Ösophaguskarzinom ist weltweit die achthäufigste Tumorentität und die sechsthäufigste Todesursache [1-3].

Die Inzidenz nimmt bis heute in Deutschland zu, wie die Fallzahlen des Hamburgischen Krebsregisters der Jahre 1990 bis 2016 veranschaulichen (Abbildung 1). Eine weitere Steigerung der Inzidenz ist zu erwarten, so dass dem Ösophaguskarzinom eine immer größere Bedeutung zukommt.

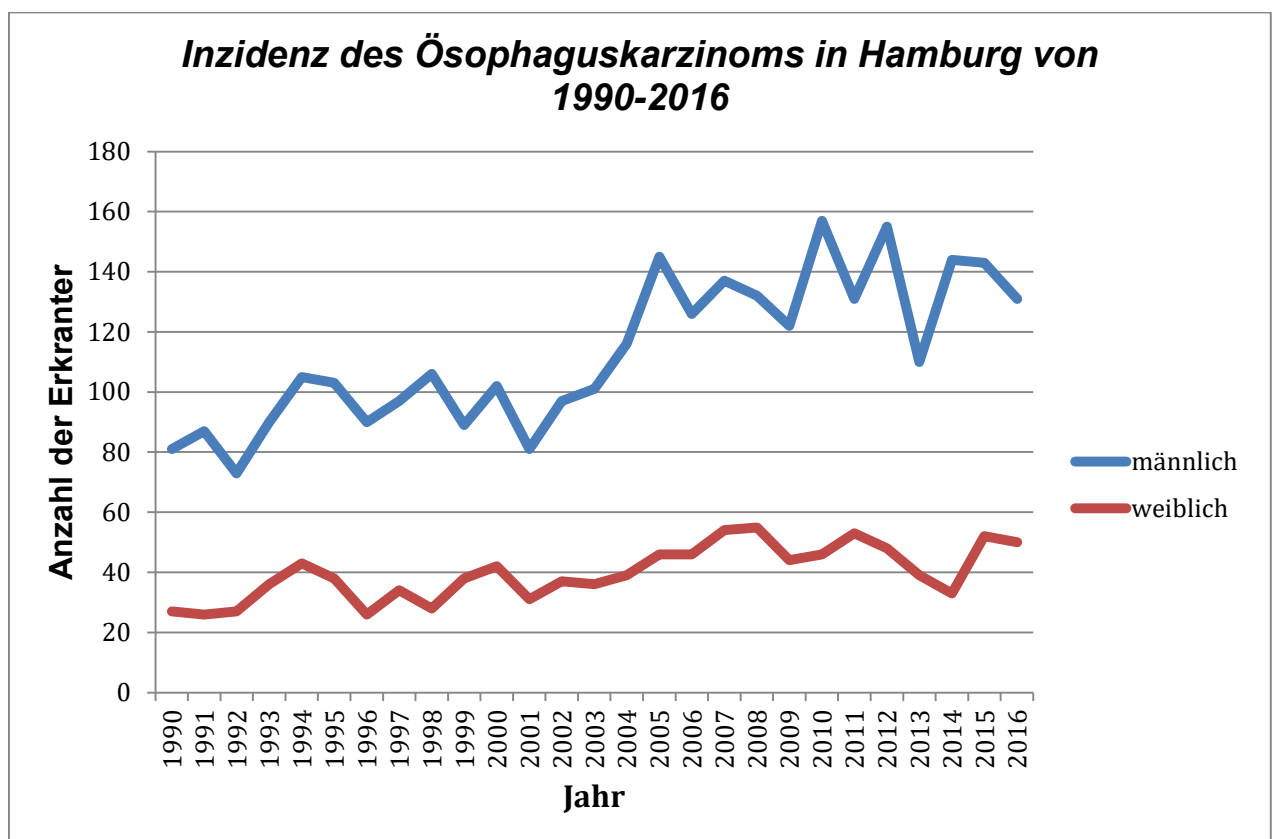


Abbildung 1 Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Hamburg von 1990-2016 [4]

Die Ursache für diese Entwicklung kann in den Risikofaktoren identifiziert werden: Nikotin- und Alkoholabusus sind die Hauptrisikofaktoren für Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre. Die chronische Refluxkrankheit fördert die Entstehung des so genannten Barrett-Ösophagus, welcher als Vorstufe des Adenokarzinoms der Speiseröhre gelten kann [3].

1.1.2 Klassifikation

1.1.2.1 Histologische Klassifikation

Die zwei häufigsten Tumore im Ösophagus sind Plattenepithel- und Adenokarzinom. Kleinzellige oder undifferenzierte Karzinome sind selten zu finden. Das Plattenepithelkarzinom (PEC) war bis vor einiger Zeit die häufigere Entität, aber in der letzten Zeit zeigt das Adenokarzinom eine deutliche Zunahme: von 1975 bis 2004 nahm die Inzidenz des Adenokarzinoms um 463% zu [3]. Es ist noch nicht klar, worauf diese Zunahme zurückzuführen ist.

1.1.2.2 Lage

Ungefähr drei Viertel aller Adenokarzinome werden in der distalen Speiseröhre gefunden, während PEC gleichmäßig zwischen dem mittleren und der unteren Drittel verteilt sind. Die Adenokarzinome am gastro-ösophagealen Übergang werden als Kardiakarzinome bezeichnet [2]. Diese Kategorie wurde von Siewert und Stein folgendermaßen klassifiziert: Typ 1 ist ein Adenokarzinom des distalen Teils der Speiseröhre; Typ 2 ist ein Adenokarzinom der realen Kardia; und Typ 3 ist ein subkardiales Magenadenokarzinom. Diese Klassifizierung ermöglicht eine einheitliche präoperative Einschätzung und dementsprechend ein standardisiertes therapeutisches Vorgehen [5-7].

1.1.3 Risikofaktoren

1.1.3.1 Erbliche Faktoren

Ein erhöhtes Risiko für Speiseröhrenkrebs wird bei Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom berichtet. Dieses ist ein autosomal-dominantes Syndrom, gekennzeichnet durch mehrere hamartomatöse Polypen im Magen-Darm-Trakt, mukokutane Pigmentierung und ein erhöhtes Risiko für Magen-Darm-Krebs (einschließlich Speiseröhre) und nicht-gastrointestinalen Krebs.

Außerdem gibt es Keimbahnmutationen im PTEN-Tumorsuppressorgen, welche autosomal-dominante Zustände verursachen, wie das Cowden-Syndrom, mit variablen phänotypischen Erscheinungsformen, einschließlich hamartomatöser gastrointestinaler Tumoren, dermatologischer Anomalien, neurologischer Symptome und erhöhtem Krebsrisiko (einschließlich seltener Fälle von Speiseröhrenkrebs) [8, 9].

1.1.3.2 Plattenepithelkarzinom

Tabak und Alkohol erhöhen synergistisch das Risiko von PEC der Speiseröhre [10]. Die Art und die Menge des Alkohols können das Risiko beeinflussen: Spirituosen sind zum Beispiel mit einem erhöhten Risiko verbunden. Allerdings scheint die kumulative Menge wichtiger als die Art des Alkohols zu sein [11].

In Bezug auf Ernährungsfaktoren haben mehrere Studien gezeigt, dass Hochtemperaturgetränke und -lebensmittel das Risiko für PEC erhöhen können, indem sie die Schleimhaut der Speiseröhre thermisch schädigen [12-14].

Das Vorhandensein von Vorerkrankungen der Speiseröhre erhöht ebenso das Risiko für PEC, insbesondere Achalasie und Ösophagusverätzungen [15, 16].

1.1.3.3 Adenokarzinom

Die meisten, wenn nicht alle, Adenokarzinome der Speiseröhre entstehen aus einer Barrett-Metaplasie, die auf eine gastroösophageale Refluxkrankheit zurückzuführen ist. Je nach Länge der Metaplasie unterscheiden sich zwei Formen: der Short-Segment-Barrett-Ösophagus (bis 3 cm) und der Long-Segment-Barrett-Ösophagus (über 3 cm). Bei Patienten mit Long-Segment-Barrett-Ösophagus ist das Risiko, ein Adenokarzinom zu entwickeln, mindestens 30-fach höher als bei der Allgemeinbevölkerung. Ein endoskopisches Screening wird daher bei Barrett-Ösophagus empfohlen [17].

Rauchen erhöht das Risiko eines Adenokarzinoms, insbesondere bei Patienten mit Barrett-Ösophagus, während Alkoholkonsum keine Wirkung zu haben scheint [18, 19]. Adipositas wurde mit einem höheren Risiko für Adenokarzinome der Speiseröhre und der Kardia sowie des Barrett-Ösophagus in Verbindung gebracht [20, 21]. Es ist noch nicht klar, ob diese Verbindung eine Konsequenz der erhöhten Rate von Refluxkrankheit, oder der Sekretion von entzündungshemmenden Zytokinen bei adipösen Patienten ist [22, 23].

1.1.4 Diagnostik und Staging

1.1.4.1 Anamnese

Patienten mit Ösophaguskarzinom stellen sich normalerweise mit Dysphagie und B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) vor. Diese Beschwerden treten typischerweise ziemlich spät auf, weshalb die Diagnose oft bei bereits fortgeschrittenen Stadien gestellt wird [24]. Wenn die Verdachtsdiagnose eines Ösophaguskarzinomes gestellt wird, muss die komplette Stagingdiagnostik

durchgeführt werden, um die entsprechende, stadienabhängige Therapie planen zu können.

1.1.4.2 Endoskopie

Die Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) wird bei Patienten mit Verdacht auf Ösophaguskarzinom dringend empfohlen, da es die Visualisierung und Lokalisierung der Läsionen und die Entnahme von Proben erlaubt [25].

1.1.4.3 Endosonographie

Die Endosonographie (EUS) hat die höchste Spezifität zur Bestimmung der Infiltrationstiefe. Es ist damit außerdem möglich, Metastasen in regionären Lymphknoten zu identifizieren. Infolgedessen stellt sie einen wichtigen Schritt für das Stagingverfahren dar [26].

1.1.4.4 Multidetektor CT und MRT

Die Computertomographie (CT) ist notwendig, um die Höhenlokalisation, die kranio-kaudale Ausdehnung, ein wandüberschreitendes Wachstum des Karzinoms und mögliche Infiltration in umgebende Strukturen zu erkennen, sowie eventuelle Metastasen zu finden [27]. Wenn kein CT durchgeführt werden kann (z.B. KM-Allergie), ist eine Magnetresonanztomographie (MRT) die beste Alternative. Die Ergebnisse des MRT sind bis auf die pulmonalen Metastasen vergleichbar mit denen des CT [28, 29].

1.1.5 Stadien

Eine genaue Identifikation des Tumorstadiums ist notwendig, um eine entsprechende Therapie zu planen. Die TNM-Klassifikation beschreibt die Tumordinfiltrationstiefe und die Tumorgöße (T), den Lymphknotenstatus (N) und eine eventuelle Metastasierung (M) (Tabelle 1). Je nach TNM, wird das Stadium nach UICC definiert (Tabelle 2 und 3), was dann die Therapie bestimmt [30].

1.1.6 Behandlung

Die Therapie unterscheidet sich in kurativen und palliativen Verfahren und wird bestenfalls in einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt. Als neoadjuvantes Verfahren bietet sich eine kombinierte Radiochemotherapie an. Die chirurgische Therapie stellt nach wie vor den wichtigsten kurativen Ansatz dar. In den letzten Jahrzehnten wurden die chirurgischen Techniken und die perioperative Therapie deutlich optimiert, sodass die postoperative Mortalität bis auf 2-4% gesunken ist [31].

1.1.6.1 Endoskopische Resektion

Eine endoskopische Mukosaresektion (EMR) ist bei Patienten mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie und mukosalen Plattenepithel- oder Adenokarzinome der Goldstandard. Diese hat nämlich bei gleicher Kurationsrate eine geringere Morbidität und Mortalität als die Chirurgie [32-34]. Bei Lymph- (L1) oder Blutgefäßinfiltration (V1), schlechtem Differenzierungsgrad (ab G3), tiefer Submukosainfiltration (>500µm) oder R1-Resektion sollte eine Ösophagusresektion in Erwägung gezogen werden [35-37].

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

Tabelle 1 TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinom nach UICC

1.1.6.2 Chirurgische Therapie

Die operative Therapie von Ösophagustumoren sollte in Kliniken erfolgen, wo zumindest 20 komplexe Ösophagusoperationen pro Jahr durchgeführt werden [38, 39].

Heute gängigste Techniken der Ösophagusresektion sind die abdominothorakale (nach Ivor-Lewis), die transhiatale, und die tri-incisionale (nach McKeown) Ösophagektomie. Bei dem abdominothorakalen Verfahren wird das Interponat, welches entweder ein großkurvaturseitiger Magenschlauch oder ein gestieles Colonsegment ist, durch eine Medianlaparotomie mobilisiert; die Ösophagusresektion und die Anastomose erfolgen dann durch eine rechtsposterolaterale Thorakotomie.

UICC Stadien - Plattenepithelkarzinom			
Tumor Stadium	T	N	M
I	T1	N0, N1	M0
II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
IV a	T4a, T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	
IVb	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2 UICC Stadien – Plattenepithelkarzinom

UICC Stadien - Adenokarzinom			
Tumor Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
IIb	T2	N0	M0
III	T1	N2	M0
	T2	N1, N2	
	T3, T4a	N0, N1, N2	
IV a	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	
IVb	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3 UICC Stadien – Adenokarzinom

Die transhiatale Methode wird ohne eine Thorakotomie durchgeführt: der Ösophagus wird durch eine quere Oberbauchlaparotomie und eine linkszervikale Inzision mobilisiert. Die Entfernung erfolgt über den abdominalen Zugang. Das Interponat wird dann nach zervikal gezogen, um die Anastomose anzuschließen. Die Ösophagektomie nach McKeown kombiniert die beiden Verfahren und ermöglicht

direkte Sicht auf die mediastinalen Strukturen. Ein minimalinvasives Verfahren ist heute bei allen Techniken möglich [40]. Bei der Resektion muss ein Sicherheitsabstand von 2-4 cm eingehalten werden [41].

Das Resektionsausmaß ändert sich je nach der Lokalisation des Tumors. Die aktuellen S3-Leitlinien empfehlen [42]:

- eine totale Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion bei AEG Typ III
- eine totale Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion oder eine subtotale Ösophagusresektion (transthorakal oder transhiatal abdomino-cervical) bei AEG Typ II. Das Ausmaß der Infiltration der Speiseröhre oder des Magens favorisiert die eine oder die andere Strategie.
- eine transthorakale subtotale Ösophagektomie bei Tumoren des distalen (inklusive AEG Typ I) sowie des mittleren Ösophagus
- eine totale Ösophagektomie oder (in geeigneten Fällen) eine zervikale Ösophagektomie mit oberen Sternotomie bei Tumoren des zervikalen Ösophagus

Bezüglich der Lymphadenektomie ist der aktuelle Standard die sogenannte Zwei-Feld Lymphadenektomie (LAD), beziehungsweise die des thorakalen und abdominalen Kompartments. Das dritte Feld, (die zervikalen Lymphknoten) wird nur bei zervikalen Ösophaguskarzinomen reseziert. Zur onkologischen Radikalität sollten zwischen 20 und 30 Lymphknoten entfernt werden [43].

1.1.6.3 Multimodale Therapie

Eine perioperative Chemo- oder Radiochemotherapie soll bei Patienten mit Ösophaguskarzinom cT3 oder resektablem cT4 durchgeführt werden [44, 45]. Bei Patienten mit einem Karzinom der Kategorie cT2 kann diese eventuell im Rahmen der Tumorkonferenz in Betracht gezogen werden [46].

Mögliche Chemotherapieregime zur Behandlung des Ösophaguskarzinom sind: 5-Fluorouracil/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel oder FOLFOX (Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin)[47].

Eine adjuvante Radiochemotherapie kann bei Patienten mit R0-reseziertem Adenokarzinom mit erhöhtem Risiko einer Lokalrezidiv durchgeführt werden. Das gilt nicht bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom [48, 49].

Bei Patienten mit lokalisiertem Plattenepithelkarzinom des zervikalen Ösophagus sollte die definitive Radiochemotherapie der primären chirurgischen Resektion bevorzugt werden [42].

1.1.7 Komplikationen nach Ösophagektomie

Die Inzidenz der postoperativen Komplikationen nach Ösophagektomie liegt in den Studien zwischen 20% und 80% [50, 51]. Es kommt sowohl zu typischen Komplikationen von größeren Operationen als auch zu spezielleren Komplikationen der Ösophaguschirurgie. Die Anastomoseninsuffizienz ist eine der häufigsten und fatalsten Komplikationen nach Operation des Ösophaguskarzinoms, mit einer Inzidenz zwischen 5% und 30% und einer Mortalität zwischen 35% und 70% [52, 53].

1.1.7.1 Allgemeine Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen nach Ösophagektomie sind die pulmonalen Komplikationen, mit einer Inzidenz zwischen 16% und 67%. Diese umfassen Pneumonien, Bronchospasmen, ARDS und Lungenarterienembolien [54, 55]. Der transthorakale Zugang erhöht das Risiko respiratorischer Komplikationen. Minimalinvasive Techniken scheinen das Risiko zu erniedrigen. [56, 57].

Kardial kommt es vor allem zu Vorhofflimmern (bis 20% der Patienten), welches zu einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität führt. Es ist jedoch möglich, dass es eher ein Anzeichen anderer Komplikationen (vor allem der Anastomoseinsuffizienz) ist, als eine primäre Komplikation [58].

1.1.7.2 Spezielle Komplikationen der Ösophaguschirurgie

In dieser Gruppe kann man zwischen den kurz- und langfristigen Komplikationen unterscheiden, diese beinhalten Funktionsstörungen, Verletzungen von Nachbarorganen und Komplikationen des Neo-Ösophagus bzw. Conduits.

Die häufigste Funktionsstörung ist die Refluxkrankheit, mit einer Inzidenz bis 80%, gefolgt von verzögerter Magenentleerung und einem Dumping-Syndrom [59, 60].

Nachbarorgane, die am ehesten verletzt werden können, sind der Nervus laryngeus recurrens (vor allem bei Patienten mit zervikaler Anastomose) und der Ductus Thoracicus mit folgendem Chylothorax [55, 61].

In Bezug auf das Interponat zählen als mögliche Komplikationen die Ischämie, die zu einer Nekrose führen kann und eine Inzidenz bis zu 9% hat, die Stenose der Anastomose, mit folgenden Dysphagie, Aspirationspneumonie oder Odynophagie,

und die Anastomoseninsuffizienz, die häufigste und schwerwiegendste der Conduitskomplikationen [55]

1.2 Die Anastomoseninsuffizienz

Die Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektion hat in der Literatur eine Inzidenz zwischen 5% und 40% und eine Mortalität zwischen 2% und 12% [52, 55, 62-65].

1.2.1 Definition und Klassifikation

Die Anastomoseninsuffizienz wird durch einen Defekt der Ösophaguswand an der Anastomose mit Kommunikation zwischen intra- und extraluminalen Kompartiment definiert [66]. Rahbari et al. klassifizierten 2010 die Anastomoseninsuffizienz basierend auf dem klinischen Zustand, dem Zustand des Conduits und auf der notwendigen Therapie [67] (Tabelle 4).

Eine weitere Klassifikation wurde 2015 vom Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) auf Basis der Therapie erstellt [68]:

- Typ 1: lokalisierte Läsion, ohne Notwendigkeit einer Intervention
- Typ 2: lokalisierte Läsion, mit Notwendigkeit einer interventionellen, nicht chirurgischen Therapie
- Typ 3: lokalisierte Läsion, mit Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Als Ursache für die Anastomoseninsuffizienz wird in der aktuellen Literatur eine multifaktorielle Ätiologie beschrieben. Ganz allgemein geht man von schlechteren Heilungseigenschaften aus, da der Ösophagus nicht mit Serosa überzogen ist, was ein Nachteil im Vergleich zu anderen enteralen Anastomosen zu sein scheint [69].

Als allgemeine Risikofaktoren gelten präoperative Mangelernährung, Diabetes mellitus (allgemein verbunden mit einer schlechteren Wundheilung), Hypotension und Anämie (verursachen eine niedrigere Durchblutung der Anastomose).

Die Verwendung von Staplern scheint verglichen mit handgenähten Anastomosen interessanterweise keinen Unterschied in der Insuffizienzrate zu haben. Stapleranastomose zeigten jedoch ein höheres Risiko von postoperativer Stenose [70, 71]

Klassifikation der Anastomoseinsuffizienz			
Graad	Klinischer Zustand	Conduits Zustand	Intervention
I	Stabiler Patient	Vital	Keine Intervention erforderlich
IIa	Klinisch auffälliger Patient	Vital	Endoskopische oder Radiologische Intervention erforderlich
IIb			Operative Drainageanlage erforderlich
IIIa	Präsepsis oder Sepsis	Vital oder nekrotisch	Reoperation ohne Diskontinuitätresektion
IIIb			Reoperation mit Diskontinuitätresektion

Tabelle 4 Klassifikation der Anastomoseinsuffizienz nach Rahbari et al [67]

Es ist außerdem wichtig, zwischen thorakalen und zervikalen Anastomosen zu unterscheiden: zervikale Anastomosen haben eine höhere Insuffizienzrate als thorakale Anastomosen (0-30% vs 4-10%), da diese ein kürzeres Interponat benötigen und dadurch eine bessere Durchblutung der Anastomose haben. Die Mortalitätsrate zwischen den zwei Gruppen scheint bisher vergleichbar zu sein [52, 55].

Postoperative Komplikationen wie Reoperationen bei Blutungen, verzögerte Magenentleerung, Hypotension, Hypoxämie und längere Beatmungszeiten spielen ebenso eine entscheidende Rolle in der Entstehung einer Insuffizienz [69].

1.2.3 Diagnostik

Wenn ein Patient nach einer Ösophagektomie Fieber, Leukozytose, CRP-Anstieg, thorakale oder abdominale Schmerzen, Herzrhythmusstörungen, Änderung der Drainageflüssigkeit, neu aufgetretenen Pleurergüssen oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes entwickelt, sollte eine Anastomoseninsuffizienz in Betracht gezogen werden und eine entsprechende Diagnostik durchgeführt werden [72, 73].

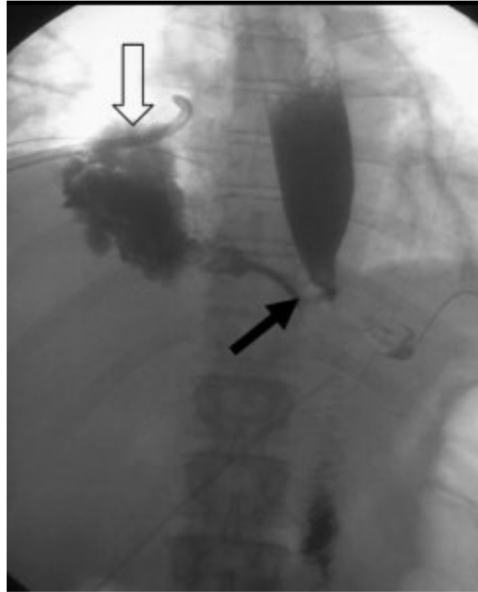


Abbildung 2 Kontrast-Ösophagogramm: der Austritt von Kontrastmittel zeigt eine Insuffizienz [74]

Es sollte ein Thorax-/Abdomen CT mit i.v. und oralem Kontrastmittel durchgeführt werden, der früher hohe Stellenwert des Kontrast-Ösophagogramms (sog. Breischluck) hat in den letzten Jahren deutlich abgenommen (Abbildung 2). Zusätzlich sollte immer eine endoskopische Untersuchung erfolgen (Abbildung 3), da diese die Beurteilung der Vitalität der Anastomose und die Identifikation von kleineren Leakagen erlaubt.

1.2.4 Behandlung

Während die Behandlung von zervikalen Anastomoseninsuffizienz normalerweise durch einfache Wundöffnung über den Zugang am Hals oder Einlage einer Drainage behandelt werden kann, bleibt die optimale Behandlungsstrategie für intrathorakale und abdominelle Ösophagusleakagen umstritten und schwankt zwischen konservativen bis radikalen chirurgischen Behandlungen [55, 75-78].

Bei einer Nekrose des Conduits empfehlen alle Autoren eine Operation als primären Ansatz [69, 79-82]. In der Vergangenheit waren chirurgische Revision, Re-Anastomose oder sogar Resektion des Conduits die Behandlungen der Wahl, auch bei Leakagen in den ersten postoperativen Tagen. In der letzten Zeit werden häufiger nicht-chirurgische, radiologisch-interventionelle oder endoskopische Behandlungen für Leakagen durchgeführt, was zur Entwicklung unterschiedlicher Behandlungsschemata führt [69, 79, 83-85].

Insbesondere scheinen endoskopische Implantationen von selbstexpandierbaren Metallstents (SEMS) - die das Leck abdecken und bis zur Heilung in Situ bleiben - die

Standardbehandlung von Anastomoseninsuffizienzen zu sein. Diese haben eine Erfolgsrate von ca. 83% (zwischen 50% –100%) [86, 87] (Abbildung 4).



Abbildung 3 Endoskopische Aufnahme einer Insuffizienz [74]

Eine retrospektive Studie von Plum et al., mit 70 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz nach Ivor Lewis-Ösophagektomie, ergab eine Behandlungserfolgsrate von 70% mit einer besseren Überlebensrate im ersten Jahr nach der Operation bei Patienten mit erfolgreicher Behandlung. Zur Kontrolle der Pleurainfektion und Sepsis wird jedoch die gleichzeitige perkutane Drainage von Abszessen dringend empfohlen [88].

Seit ihrer Einführung im Jahr 2006 durch Weidenhagen und Grützner (unterer GIT) und 2007 durch Loske und Wallstabe (oberer GIT) spielt die endoskopische Vakuumtherapie (EVT) vor allem in Europa, aber auch in Asien, eine größer werdende Rolle in der Behandlung von Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie (Abbildung 4).

Die Vacuum-Assisted-Closure (VAC) ist mittlerweile eine etablierte Technik und wird zur Förderung der Wundheilung eingesetzt. Durch einen Polyurethanschwamm wird ein subatmosphärischer Druck erzeugt, wodurch Wundsekrete abgesaugt, der Granulationsprozess stimuliert und die Bakterienproliferation verringert werden [89]. Im Vergleich zur SEMS-Therapie ist die kontinuierliche Flüssigkeitsabsaugung eine der Hauptvorteile der EVT. Außerdem kann EVT durch die Verringerung der Notwendigkeit einer perkutanen oder chirurgischen Drainage von

Flüssigkeitsansammlungen auch die mit diesen Verfahren verbundenen Komplikationen verhindern [90].

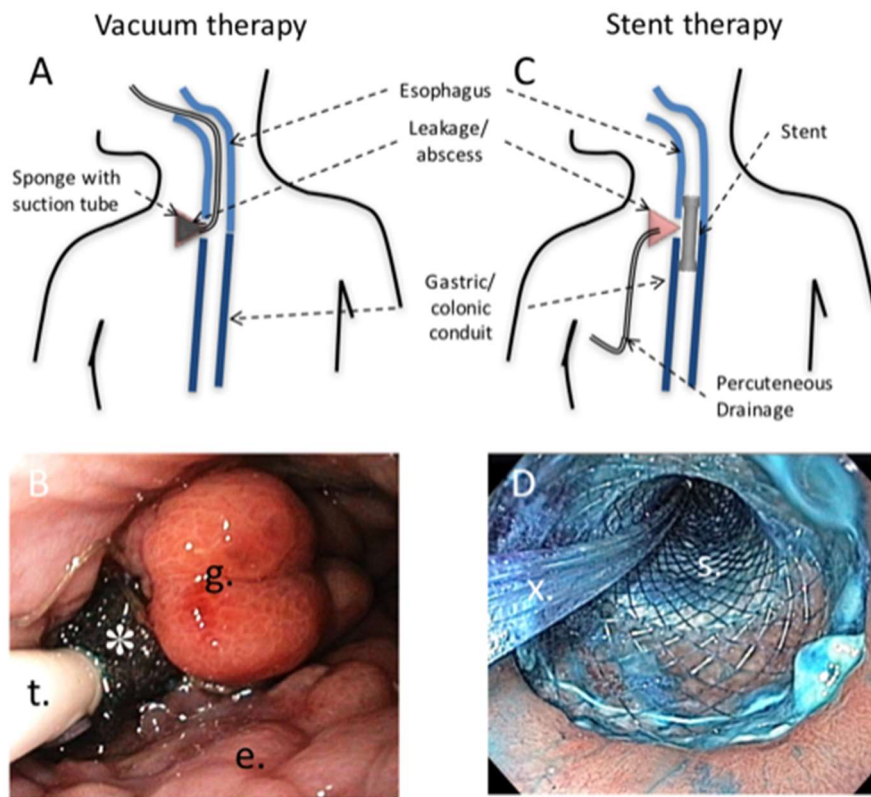


Abbildung 4 Die endoskopische Behandlung der Anastomoseinsuffizienz nach Ösophagektomie: A) Schematische Darstellung von EVT; B) Endoskopisches Bild von EVT; C) Schematische Darstellung von SEMS; D) Endoskopisches Bild von SEMS

EVT nutzt das Heilungspotential der Vakuumtherapie, indem der Schwamm endoskopisch in oder intraluminal auf Höhe der Leckage positioniert wird. Der Schwamm ist über eine Magensonde mit einer kontinuierlichen Unterdruckquelle (bis zu 125 mmHg) verbunden. Das Wechselintervall sollte im Sinne des Patientenkomforts und auch aus ökonomischen Gründen möglichst lang sein, wird aber durch ein mögliches Einwachsen des Schwammes mit dementsprechend deutlich erschwerter Entfernbarkeit des Materials begrenzt. Aus praktischen Gründen wird der Schwamm normalerweise alle 72 bis 96 Stunden gewechselt, wobei die optimale Dauer noch unklar zu sein scheint [91].

Neue Studien haben eine Erfolgsrate im Sinne eines Verschlusses bzw. Heilungsinduktion ohne fortbestehende Symptomatik der EVT zwischen 66% und 100% gezeigt [92, 93].

Andere Techniken, wie endoskopisches Clippen oder Nähen, wurden nur in Fallserien beschrieben, so dass die beiden am häufigsten angewendeten Techniken die EVT und SEMS sein dürften.

1.3 Ziel der Arbeit

Die Evidenz für die unterschiedlichen therapeutischen Ansätze bei der Behandlung von Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie ist noch gering, da nur wenige hochwertige vergleichende Studien der verschiedenen etablierten Therapien veröffentlicht wurden. Kürzlich haben Berlth et al. eine Studie mit einer großen und homogenen Kohorte von Patienten veröffentlicht, die die Evidenz für diese EVT und SEMS in signifikanter Weise erhöhte [94]. Um die aktuellen Evidenz zu verbessern, wurde vom Autor eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, in der die EVT mit der SEMS-Platzierung als Behandlung für intrathorakale oder abdominale ösophago-enterische Leckagen nach Ösophagektomie verglichen wurde. Diese Studien flossen dann in eine Metaanalyse ein, um die klinische Wirksamkeit und die damit verbundene Morbidität dieser zwei Behandlungen zu bewerten.

2 Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien

Es wurden prospektive und retrospektive Studien mit Patienten mit Z.n. Magen- oder Speiseröhrenresektion mit intrathorakaler/mediastinaler ösophago-enterischer Anastomose betrachtet. Geeignete Interventionen waren eine Leckagetherapie mit EVT im Vergleich zum endoskopischen Stenting.

2.2 Ergebnisse

Das primäre Ergebnis war die Rate des erfolgreichen Verschlusses der Leckage. Sekundäre Endpunkte waren Mortalität, Intensiv- und Krankenhausaufenthaltszeit (in Tagen), Komplikationen, durchschnittliche Dauer der endoskopischen Therapie (in Tagen) und Anzahl der endoskopischen Behandlungen (Stent- und Schwammwechsel).

2.3 Suchstrategie

Ein systematisches Review wurde gemäß der Leitlinien der Checkliste von „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“ (PRISMA) durchgeführt [95].

Es wurde nach veröffentlichten und unveröffentlichten Studien ohne sprachliche Einschränkungen gesucht, mittels des zentralen Cochrane-Register für kontrollierte Studien (zentral) und MEDLINE (vom 1. Januar 2008 bis 8. Februar 2019). Die Suche wurde unter Verwendung medizinischer Themenüberschriften und Freitextwörter in Kombination mit der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt.

Die vorgeschlagene Suchstrategie für MEDLINE (Ovid-Interface), die für andere Datenbanken geändert wurde, lautete: 1. EVT ODER Vakuum ODER Schwamm. 2. Stent ODER SEMS. 3. # 1 UND # 2.

Darüber hinaus wurden die Referenzlisten, der von der Suche abgerufenen Artikel, durchsucht und Experten auf diesem Gebiet kontaktiert, um zusätzliche Daten zu erhalten. Es wurde auch in relevanten Zeitschriften und Konferenzzusammenfassungen recherchiert, um dem Problem des Publikations-Bias zu begegnen.

2.4 Datensammlung und Analyse

Die Titel und Abstracts der Manuskripte wurden unabhängig voneinander von zwei Forschern (M.T. und P.S.) bewertet. Die Studien, die eindeutig nicht den Einschlusskriterien entsprachen, wurden ausgeschlossen. Der Volltext aller möglicherweise relevanten Artikeln wurde ausgewertet, um die Eignungsfähigkeit zu bestimmen. Meinungsverschiedenheiten wurden durch Konsultation eines dritten Prüfers (K.K.) gelöst.

Unabhängig davon wurden die folgenden Daten abgerufen: Autoren, Erscheinungsjahr, Land, Einschluss- und Ausschlusskriterien, Studienmethode, Anzahl der behandelten Patienten in jeder Gruppe, Alter und Geschlecht der Patienten, Grunderkrankung, Art der Resektion und Rekonstruktion, neoadjuvante Therapie, Interventionsdetails, Dauer der endoskopischen Behandlung, Anzahl der endoskopischen Sitzungen, Verzerrungspotenzial und Ergebnisse, einschließlich Endoskopie-bedingter Komplikationen, Verschlussrate, Krankenhausaufenthalt und Mortalität im Krankenhaus. Bei Bedarf wurde mit den Autoren der jeweiligen Studien korrespondiert, um weitere Informationen bezüglich Methoden und Ergebnissen zu erhalten.

2.5 Studienqualität

Die beiden Forscher bewerteten das Verzerrungspotenzial anhand des ROBINS-I-Scores und validierten den Verwechslungsgrad, die Auswahl, die Klassifizierung und die Abweichung der Intervention, fehlende Daten, die Ergebnismessung und die Auswahl der berichteten Ergebnisse [96]. In Fällen von Meinungsverschiedenheiten wurde durch Diskussion der Kriterien ein Konsens erzielt.

2.6 Statistische Analyse

Der Behandlungseffekt wurde mit Odds Ratios (ORs) für dichotome Variablen und Medianunterschieden für kontinuierliche Variablen gemessen. Die Homogenität der Effektgrößen unter den gepoolten Studien wurde mit der I²-Statistik bewertet. Die Metaanalyse wurde unabhängig vom Grad der Homogenität durchgeführt. Dichotome Ergebnisse wurden unter Verwendung der Mantel-Haenzsel-Methode unter einem Zufallseffektmodell zusammengefasst. Pooled-Effect-Messungen wurden mit 95% - Konfidenzintervallen (CIs) berechnet. Die Schätzung gepoolter Mediane wurde unter Verwendung der Quantilschätzmethode durchgeführt [97].

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistik-Softwarepaket R [98] Version 2.6.1, der Metapher R-Pakete [99] Version 2.1-0 und Metamedian [100] Version 0.1.4 durchgeführt. Sensitivitätsanalysen wurden auf der Grundlage der Studienqualität und der Methoden der Metaanalyse geplant, aber aufgrund der geringen Anzahl von Studien, die für die Metaanalyse verfügbar waren, nicht durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studien

Anhand der Suchstrategie wurden insgesamt 320 Publikationen gefunden. Nachdem 13 doppelte Datensätze entfernt wurden, wurden die Titel und Abstracts von 307 Artikeln überprüft und 266 Artikeln verworfen, da diese die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Der vollständige Text von 41 Artikeln wurde zur eingehenden Überprüfung studiert und 36 Studie wurden ausgeschlossen, sodass fünf retrospektive Studien in die Analyse einbezogen werden konnten [94, 101-104]. Die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien, Schlüssellehrbücher und früheren systematischen Überprüfungen wurden auf potenziell relevante Referenzen überprüft, jedoch wurden keine weiteren relevanten Studien gefunden. Außerdem wurden keine laufenden Studien gefunden. Das PRISMA-Flussdiagramm ist in Abbildung 5 dargestellt.

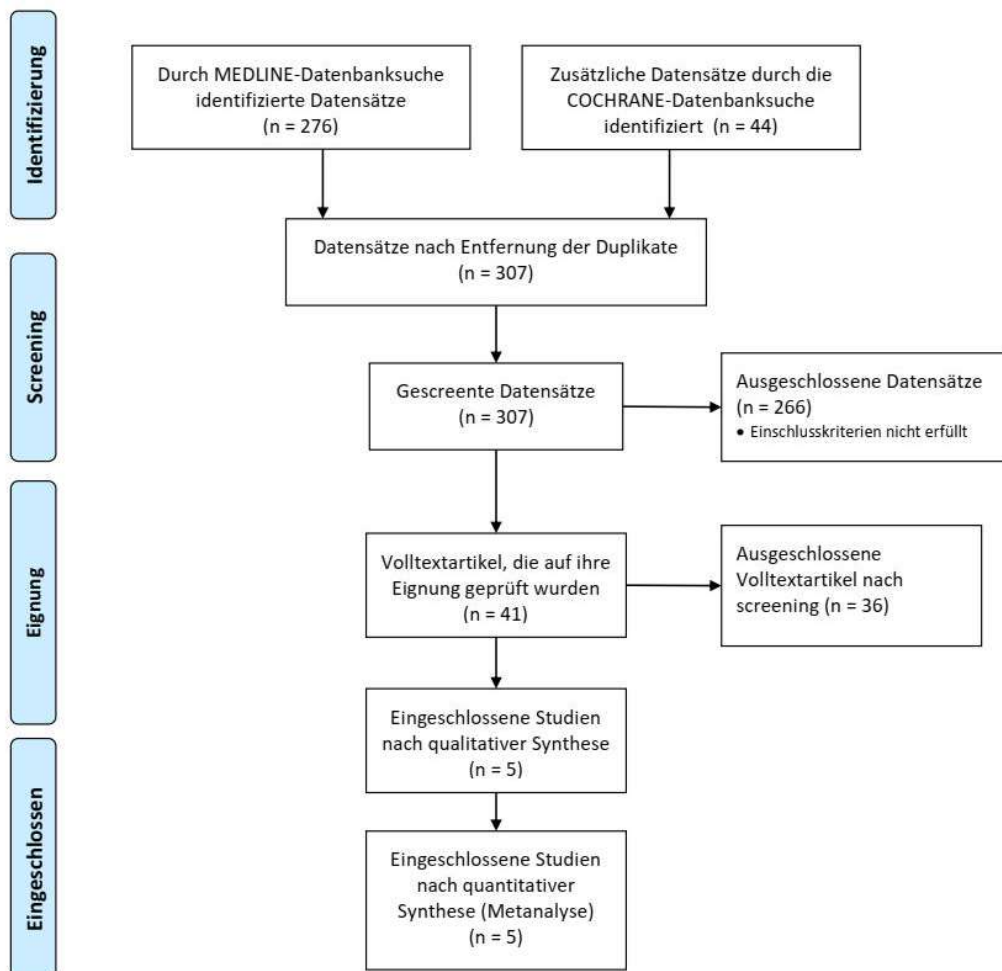


Abbildung 5 Flussdiagramm der Studienauswahl gemäß PRISMA

Fünf retrospektive Studien, vier aus Deutschland und eine aus Südkorea, wurden in die endgültige Analyse einbezogen. Die Studien umfassten 274 Patienten mit Ösophagusleckage in der Analyse (Bereich 18–111). Die Patienteneigenschaften sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Patienteneigenschaften je Behandlungsgruppe								
Studie, erste Behandlung [ref.]	Patienten, n	Frauen, n (%)	Alter, median (range), J	Onkologische Resektion, %	Neoadjuvante Therapie, %	Etiologie: Leakage, %	Esophago-gastrostomy, %	Zervikale Leakage, n (%)
Brangewitz 2013								
Deutschland [101]								
EVT	32	4 (13)	63 (45-84)	88	56	94	44	-
SEMS	39	9 (23)	62 (32-78)	74	15	79	69	-
Schniewind 2013								
Deutschland [104]								
EVT	17	-	-	-	-	100	-	3 (18)
SEMS	12	-	-	-	-	100	-	1 (8)
Mennigen 2015								
Deutschland [103]								
EVT	15	1 (7)	56 (42-76)	100	73	100	100	0 (0)
SEMS	30	9 (30)	66 (40-92)	93	43	100	100	0 (0)
Hwang 2016								
Süd Korea [102]								
EVT	7	2 (29)	71 (63-78)	100	-	100	-	0 (0)
SEMS	11	2 (18)	67 (55-81)	100	-	100	-	1 (9)
Berlth 2018								
Deutschland[94]								
EVT	34	5 (15)	65 (43-84)	100	53	100	74	0 (0)
SEMS	77	14 (18)	64 (43-88)	100	65	100	88	1 (1)

Tabelle 5 Patienteneigenschaften je Behandlungsgruppe
EVT, endoscopic vacuum therapy; SEMS, self-expandable metal stent.

In allen Studien wurde die EVT mit SEMS verglichen. Eine Studie schloss auch die chirurgische Revision ein (Schniewind et al. [104]). Bis auf die Studie von Schniewind und Kollegen berichteten alle über das primäre Ergebnis der Heilungsrate nach endoskopischer Therapie. Beschriebene sekundäre Ergebnisse waren: Mortalität, Krankenhausaufenthalt, vorübergehende und schwerwiegende Komplikationen und mittlere Dauer der endoskopischen Therapie.

3.2 Qualität der eingeschlossenen Studien

Es wurde mit den eingeschlossenen retrospektiven Studien eine ROBINS-I-Bewertung durchgeführt, um das Risiko von Bias zu bewerten [96] (Tabelle 6). Das allgemeine

Risiko von Bias der retrospektiven Studien war in vier Studien gering bis mäßig, nur eine Studie zeigte ein ernstes Risiko von Bias, hauptsächlich aufgrund fehlender Daten. Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Studien wurde kein Test auf Publikationsbias für das primäre Ergebnis durchgeführt, wie von der Cochrane Collaboration empfohlen.

ROBBINS-I Scoring									
Studie [ref.]	Studienart	Präinterventionell		Interventionell		Postinterventionell			Gesamt
		Störend	Selektion	Klassifikation des Eingriffs	Abweichung vom Eingriff	Fehlende Daten	Messung des Ergebnisses	Selektion der Ergebnisse	
Brangewitz et al. [101]	Retrospektiv	2	2	1	2	1	1	1	2
Schniewind et al. [104]	Retrospektiv	3	2	1	1	3	3	2	3
Mennigen et al. [103]	Retrospektiv	1	1	1	1	1	1	1	1
Hwang et al. [102]	Retrospektiv	1	1	1	1	2	1	2	2
Berlth et al. [94]	Retrospektiv	1	1	1	1	1	1	1	1

Tabelle 6 ROBBINS-I Scoring der eingeschlossenen Studien

3.3 Metaanalyse

Die Ergebnisse werden in Tabelle 7 zusammengefasst. Alle Studien berichteten über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Die Anzahl der Stents, die Behandlungsdauer, die Verschlussrate und die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus wurden in vier Studien angegeben. Drei Studien berichteten über kurzfristige oder schwerwiegende Komplikationen, und zwei Studien berichteten über die posttherapeutische Strikturen und die Dauer des Intensivaufenthaltes.

Die EVT war im Vergleich zum Stenting signifikant mit einer höheren Verschlussrate der Leakage verbunden (OR 3,14, 95% CI 1,23 bis 7,98) (Abbildung 6).

Die endoskopischen Wechsler wurden signifikant häufiger in der EVT-Gruppe als in der SEMS-Gruppe durchgeführt, mit einer geschätzten gepoolten mittleren Differenz von 3,09 (95% CI 1,54 bis 4,64) (Abbildung 7a).

Die Behandlungsdauer war bei mit EVT behandelten Patienten im Allgemeinen kürzer, mit Ausnahme einer Studie, die eine kürzere Behandlungszeit für die SEMS-Gruppe

zeigte. Die geschätzte gepoolte mittlere Differenz (~ 11,90 Tage) war dennoch statistisch signifikant (95% CI ~ 18,59 bis ~ 5,21) (Abbildung 7b).

Ergebnisse je Behandlungsgruppe								
Studie, erste Behandlung [ref.]	Patienten, n	Anzahl Schwämme/Stents median (range)	Behandlungsdauer median (range) Tage	Strikturen	Verschlussrate n (%)	ICU mean (SD) or median (range) Tage	KH-Aufenthalt mean (SD) or median (range) Tage	Mortalität im KH n (%)
Brangewitz 2013								
Deutschland [101]								
EVT	32	7 (5-28)	23 (9-86)	3 (9)	27 (84)	-	Mean 48.5 (21-122)	5 (16)
SEMS	39	3 (2-6)	33 (9-132)	11 (28)	21 (54)	-	Mean 41 (2-93)	11 (28)
Schniewind 2013								
Deutschland [104]								
EVT	17	-	-	-	-	26 (SD 19)	57 (SD 30)	2 (12)
SEMS	12	-	-	-	-	38 (SD 32)	62 (SD 39)	5 (42)
Mennigen 2015								
[103]								
EVT	15	6.5 (1-18)	26.5 (3-75)	-	14 (93)	-	58 (23-106)	1 (7)
SEMS	30	1 (1-6)	36 (1-156)	-	19 (63)	-	53 (13-195)	8 (27)
Hwang 2016 [102]								
EVT								
SEMS	7	4.3 (2-10)	27 (2-84)	-	7 (100)	-	37.1 (13-128)	-
	11	1.6 (1-4)	19.5 (5-21)	-	7 (64)	-	87.3 (17-366)	-
Berlth 2018 [94]								
EVT								
SEMS	34	3 (1-9)	12 (3-58)	1 (4)	24 (71)	6 (0-60)	37 (19-118)	3 (9)
	77	1 (1-3)	27 (1-152)	5 (7)	49 (64)	9 (0-295)	38 (13-296)	11 (14)

Tabelle 7 Ergebnisse je Behandlungsgruppe
ICU, intensive care unit; EVT, endoscopic vacuum therapy; SEMS, self-expandable metal stent. KH, Krankenhaus

Die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar, mit einem geschätzten gepoolten Medianunterschied von 2,81 Tagen (95% CI – 6,20 bis 11,82) (Abbildung 7c). Über die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation wurde nur in zwei Studien berichtet, wobei unterschiedliche Maße der zentralen Tendenz eine Metaanalyse unmöglich machten.

Vorübergehende und schwerwiegende Komplikationen zeigten keine signifikanten Unterschiede (OR 0,69, 95% CI 0,23 bis 2,10; OR 0,37, 95% CI 0,11 bis 1,24), obwohl schwerwiegende Komplikationen eine Tendenz zugunsten der EVT zeigten (Abbildung 7d, e). Die Mortalität im Krankenhaus war in der Gruppe der mit SEMS behandelten Patienten signifikant erhöht (OR 0,39, 95% CI 0,18 bis 0,83) (Abb. 7f). Keine der Studien berichtete über Langzeitüberleben, Zeit bis zur Wiederaufnahme der oralen Ernährung, Lebensqualität oder Behandlungskosten.

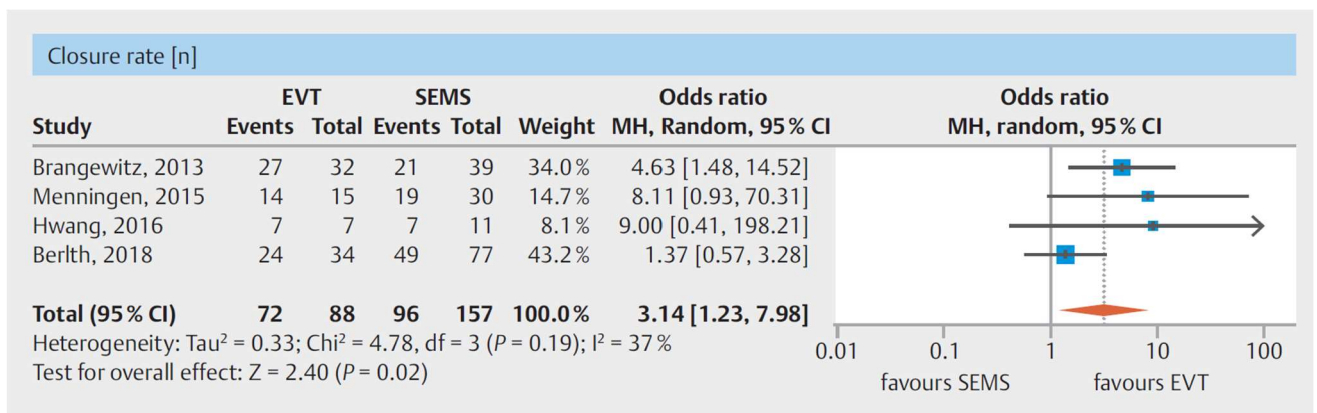


Abbildung 6 Forest Plots von der Verschlussrate. EVT: endoscopic vacuum therapy; SEMS: self-expandable metal stents; CI: confidence interval

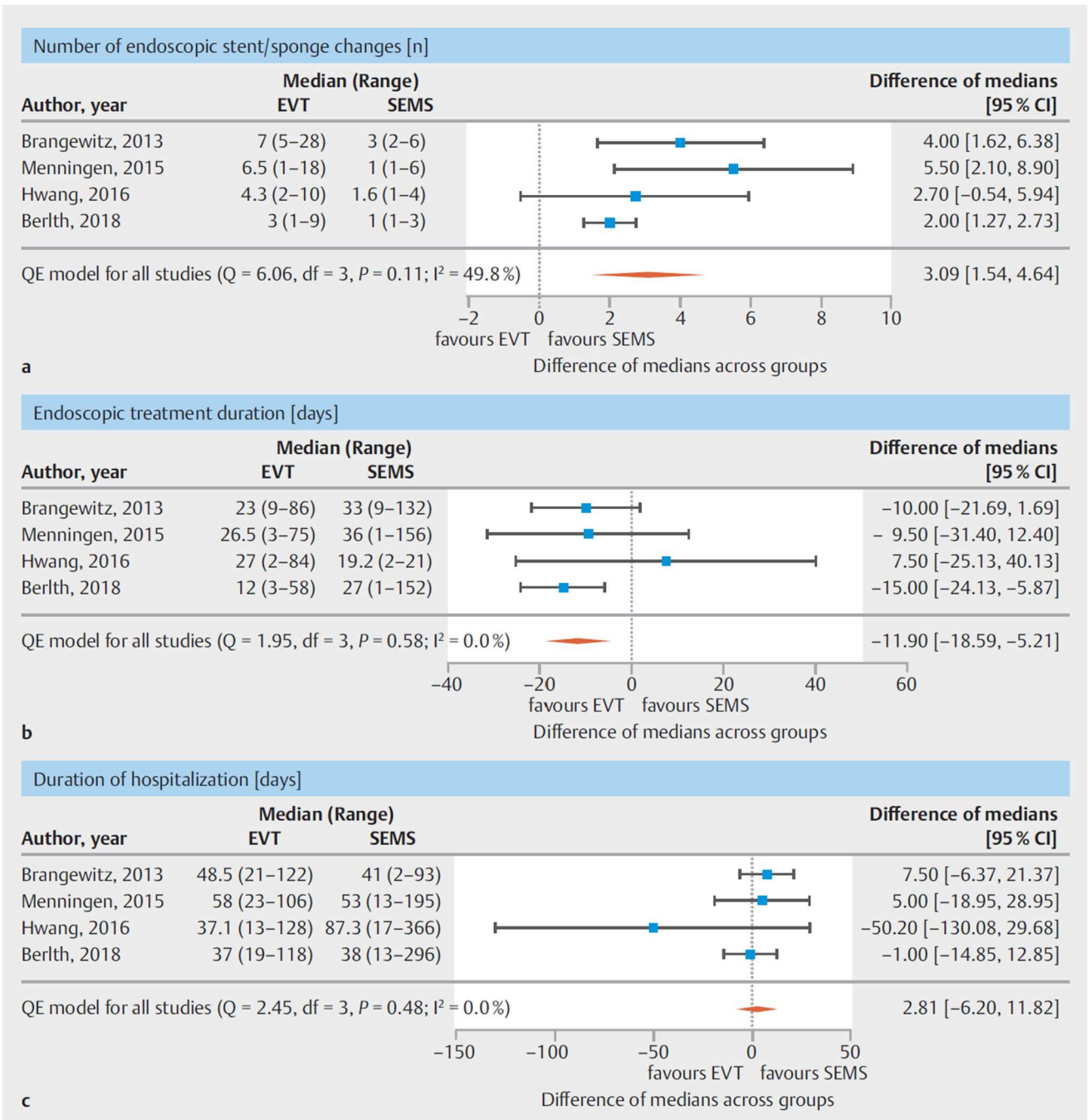
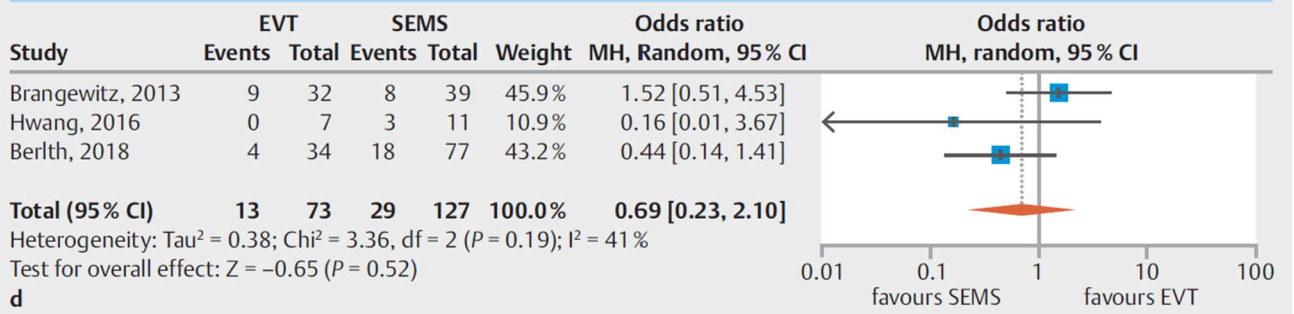


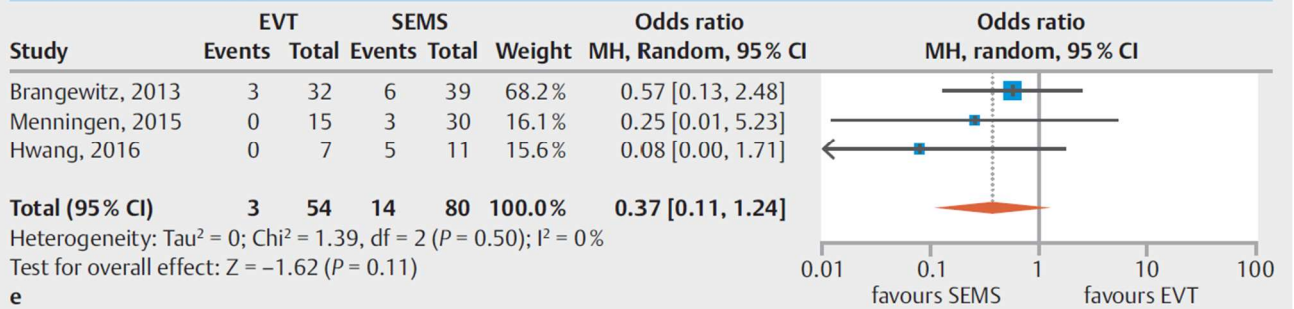
Abbildung 7 Forest Plots von a) Zahlen der endoskopischen Eingriffe; b) Dauer der endoskopischen Therapie; c) Dauer des Krankenhausaufentalt

Short term complications [n]



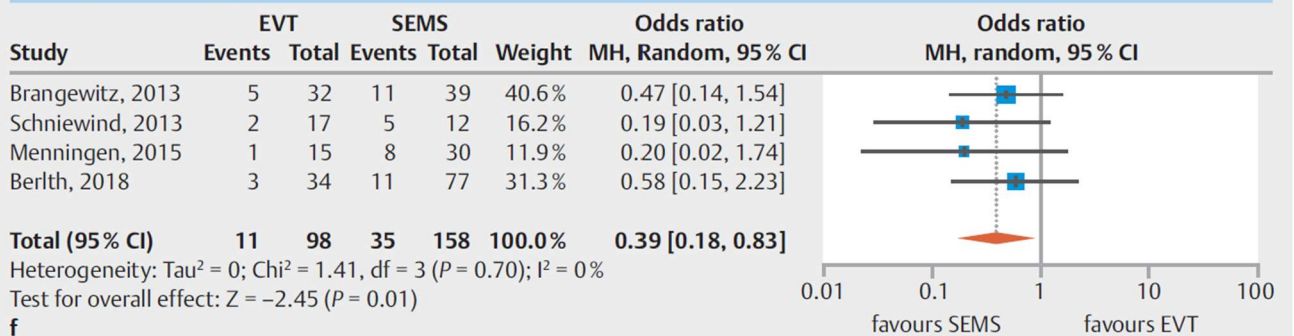
d

Major complications [n]



e

In-hospital mortality [n]



f

Abbildung 8 Forest Plots von d) vorübergehenden Komplikationen; e) schwerwiegenden Komplikationen; f) Mortalität im Krankenhaus

4 Diskussion

Die Anastomoseninsuffizienz nach einer Operation der Speiseröhre ist eine der schwerwiegendsten postoperativen Komplikationen, deren Behandlung - selbst für erfahrene Chirurgen – eine große Herausforderung darstellt. Zusammen mit respiratorischen Komplikationen ist die Leckage der Hauptfaktor für die Erhöhung der postoperativen Mortalität und die Verlängerung des Krankenhausaufenthalts [68, 105, 106].

Das Auftreten dieser Komplikation kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in variablen Ausprägungsgraden vorkommen. Die klinischen Beschwerden schwanken zwischen Fieber, Herzrhythmusstörung (vor allem Vorhofflimmern), eitrigem Sekret aus den Drainagen und anderen unspezifischeren pulmonalen und gastrointestinalen Symptomen. Es kann begleitend oder auch beim beschwerdefreien Patienten zu einer Erhöhung der laborchemischen Entzündungszeichen im Sinner einer Leukozytose oder Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) oder Procalcitonin (PCT) kommen. Die Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz kann folglich schwierig und zum Teil verspätet sein, was den klinischen Verlauf des Patienten schwer beeinträchtigen könnte. [72]

Darüberhinaus ist es essentiell, sobald ein Verdacht auf eine Leckage gestellt wird, eine rasche Diagnostik durchzuführen. Radiologische bildgebende Untersuchungen können die meisten Insuffizienzen detektieren und endoskopische Untersuchungen werden dann empfohlen, um Verlaufsbeurteilungen zu gewinnen, ischämische oder nekrotische Stellen direkt zu visualisieren und eventuelle Interventionen durchzuführen [107].

Das Management der Anastomoseninsuffizienz ist typischerweise mit einem verlängerten stationären Krankenhausaufenthalt verbunden, erhöht die Behandlungskosten und erfordert häufig eine oder mehrere Revisionsoperationen, deren Morbidität wiederum sehr hoch ist. Die Identifikation der geeigneteren Intervention für postoperative Ösophagusleckagen ist daher von großer Bedeutung. Die am häufigsten durchgeführten Interventionen sind die Platzierung von SEMS [86], und die EVT [108].

Das Rationale der SEMS-Therapie ist, dass die Leckage von intraluminal abgedeckt wird, während eventuelle dahinterliegende Flüssigkeitsverhalte durch CT-gesteuerte oder chirurgische Drainagen versorgt werden müssen [88]. Bei der EVT wird stattdessen ein Polyurethanschwamm extraluminal in oder intraluminal an den Defekt

gelegt und die perianastomotischen Flüssigkeitsansammlungen werden durch ein Unterdrücksystem abgesaugt. Es ist daher keine zusätzliche Drainageeinlage notwendig [90].

Ein möglicher Vorteil der SEMS ist, dass möglicherweise ein peroraler Kostaufbau früher begonnen werden kann. Bei der EVT wird die Anlage einer Trilumensonde durch die Nase benötigt, was die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinflussen könnte. Darüber hinaus entfallen bei korrekter und bleibender Positionierung die regelmäßigen Endoskopien mit den damit verbunden Kurznarkosen mit zum Teil Re-Intubationen bei grenzwertig kompensierten Patienten. Leider liegen keine vergleichenden Studienergebnisse zu diesen Kriterien vor.

Während in der Literatur viele retrospektive Studien, Fallserien und Case-Reports zu finden sind, die auf die Wirksamkeit dieser Techniken hinweisen, existieren keine prospektiven Studien, die die Wirksamkeit der verschiedenen Methoden miteinander vergleichen. Die vorgestellte systematische Literaturrecherche identifizierte fünf retrospektive Vergleichsstudien, mit insgesamt 274 Patienten (Bereich 18–111, Mean 45 Patienten), in denen die beiden verschiedenen endoskopischen Therapien bewertet werden [94, 101-103].

4.1 Verschlussrate

Diese Metaanalyse zeigt, dass EVT im Vergleich zur SEMS-Platzierung mit einer höheren Verschlussrate der Leakage verbunden ist. Ein wichtiges Problem, das zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit führt, ist die unterschiedliche oder fehlende (in den meisten Studien) Definition von Heilung oder Leakage-Verschluss.

Diese wird üblicherweise als Abwesenheit von Leakage-bezogenen Symptomen und endoskopischen oder radiologischen Zeichen eines Verschlusses beschrieben, obwohl in der Literatur ebenso Studien zu finden sind, die die Vermeidung einer Reoperation als erfolgreiche Behandlung auswerten [109].

Vier der Studien, die in diese Metanalyse einbezogenen wurden, bewerteten alle Behandlungen als erfolgreich, in denen ein effektiver Verschluss der Insuffizienz erreicht und endoskopisch bestätigt werden konnte [94, 102-104]. Brangewitz et al. gaben darüber keine Angaben [101]. Insofern ist der endoskopische Verschluss nicht gleichzusetzen mit Heilung, zumal in den meisten Fällen die Behandlung als abgeschlossen angesehen wird, wenn die Wundhöhle in eine gute Granulation übergegangen ist und sich die Leakage derart verkleinert hat, dass diese sich selbst reinigen bzw. nach intraluminal abfließen kann. Vice versa handelt sich nicht um eine

komplette Wiederherstellung der Wandkontinuität mit entsprechender Re-Epithelialisierung.

4.2 Behandlungsdauer

Die Analyse der Daten bezüglich der Behandlungsdauer zeigt, dass die Behandlung mit EVT im Vergleich zur SEMS-Platzierung kürzer ist. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass die Stents bei erfolgreicher Versiegelung in der Regel 4 bis 6 Wochen verbleiben, bis eine Nachuntersuchung mit Stententfernung oder Stentwechsel durchgeführt wird. Im Gegensatz dazu wird der Schwamm bei EVT-Therapie alle 3 bis 5 Tage gewechselt, bis ein Verschluss sichtbar wird.

Dementsprechend ist der genaue Zeitpunkt des Leckageverschlusses im Fall einer SEMS-Therapie normalerweise nicht genau bekannt, sodass dieser Vergleich möglicherweise nicht angemessen ist.

Ein adäquaterer Ergebnisparameter zur Messung des Therapieerfolgs könnte die Auflösung von Leckage-assoziierten Symptomen sein, sowie das Fehlen weiterer therapeutischer Interventionen oder der Beginn der oralen Ernährung. Leider weist keine der Studien diese Daten auf.

In Übereinstimmung mit dieser Hypothese zeigt der Vergleich der Krankenhausaufenthaltszeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen.

In der Literatur weisen Tierversuche darauf hin, dass vier Wochen bei einer SEMS-Therapie zur kompletten Heilung reichen sollten. In den meisten klinischen Studien werden die Stents nach 6 bis 8 Wochen gewechselt, aber manche (vor allem die älteren) berichten über deutlich längere Zeiten oder sogar permanente SEMS [109].

In Bezug auf EVT liegt die mittlere Behandlungsdauer in den meisten Studien zwischen 11 und 29 Tagen [110]. Die Daten beider Therapiemethoden aus den von uns analysierten Studien entsprechen dieser Variationsbreite.

4.3 Komplikationen

Es ist bekannt, dass beide Therapien mit typischen Komplikationen wie Blutungen, Perforationen, Dislokationen usw. verbunden sind. Schwerwiegende Komplikationen scheinen jedoch recht selten zu sein und zeigen in unserer Analyse eine Tendenz zugunsten der EVT, aber keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das lässt darauf hindeuten, dass diese hauptsächlich auf das Leck selbst und nicht auf die Art der Behandlung zurückzuführen sind. Insbesondere scheint der Unterdruck der EVT nicht

mit einer überproportionalen Entstehung von broncho-ösophagealen Fistel assoziiert zu sein (siehe zwei Fälle in der SEMS-Gruppe und ein Fall in der EVT-Gruppe) [111]. Die häufigste vorübergehende Komplikation war in den eingeschlossenen Studien die Stentmigration. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um die Migration zu vermeiden, u.a. die *through-the-scope* und *over-the-scope* clips oder die *suture fixation* [112]. Ob und wie oft diese Techniken in den fünf Fallserien benutzt werden, wird nicht spezifiziert.

Zwischen den langfristigen Komplikationen ist die Stenose der Anastomose, diejenige die am meisten beschrieben wird. Diesbezüglich muss in Erwägung gezogen werden, dass die Anastomoseninsuffizienz *per se* ein Risikofaktor für eine Stenose ist [113]. Nichts desto trotz entstand diese in unserem Datensatz öfter bei den mit SEMS behandelten Patienten.

4.4 Anzahl der Eingriffe

In dieser Analyse ist die EVT verglichen mit der SEMS naturgemäß mit einer höheren Anzahl von endoskopischen Wechsell verbunden. Einerseits bedeutet das mehr periprozeduralen Stress für die Patienten mit den Risiken einer wiederkehrenden Sedierung; andererseits bietet diese Behandlungsanforderung die Möglichkeit, bei jeder Änderung eine endoskopische Spülung und ein Debridement durchzuführen, was nachweislich die lokale Entzündung und die mit Leckagen verbundener Mortalität verringert [114].

4.5 Datenqualität

Einer der wichtigsten Störfaktoren in unserer Analyse ist die Heterogenität der Patienten. Wie von Berlth et al. hervorgehoben, beeinflusst die Komplexität des Falls (in Bezug auf die Umfangsausdehnung des Lecks) notwendigerweise das Ergebnis der Behandlung [94].

Da es sich bei der EVT um eine relativ neue Technik handelt, kann davon ausgegangen werden, dass die ersten Erfahrungen aus den analysierten Studien bei einfacheren Fällen gemacht wurden. Dadurch könnten die Ergebnisse beeinflusst worden sein. Obwohl es nur hypothetisch ist, könnte dies zu einer niedrigeren Sterblichkeitsrate im Krankenhaus für EVT im Vergleich zu SEMS geführt haben.

Außerdem zeigen die Patienten, die eine Anastomoseninsuffizienz entwickeln, sowohl unterschiedliche Leckagegrade als auch unterschiedliche Komorbiditäten, die das Behandlungsergebnis beeinflussen.

Während das SEMS-Verfahren relativ standardisiert und reproduzierbar ist, gibt es im Zusammenhang mit der EVT viele Variablen, die zwischen den Einrichtungen unterschiedlich sein können, wie z. B. die Intensität des Unterdrucks, die extra- und intraluminale Platzierung und das Zeitintervall zwischen den Schwammwechselln.

Von den Studien, die wir in unsere Analyse einbezogen haben, haben Schniewind et al. einen Unterdruck von 70 bis 80 mmHg verwendet, mit unterschiedlichen Intervallen zwischen den Schwammwechselln [104]. Die anderen Studien berichteten alle über einen Unterdruck von 125 mmHg, die Intervalle für den Schwammwechsel lagen zwischen 3 und 7 Tagen [94, 101-103]. Letztlich gibt es keine eindeutige Datenbasis, die eine Empfehlung für die Höhe des Unterdruckes oder des Wechselintervalles rechtfertigen könnte. Hier müssen weitere Analysen erfolgen.

4.6 Kosten

Ein weiterer wichtiger Aspekt für den Vergleich, der berücksichtigt werden muss, ist der wirtschaftliche Aspekt. Keine der eingeschlossenen Studien enthielt Daten zu den Behandlungskosten, die in Zeiten begrenzter finanzieller Ressourcen ein wichtiger Faktor sind. Eine aktuelle Studie aus der Kölner Arbeitsgruppe widmete sich jüngst dieser Frage: Aufgrund der höheren Anzahl von Endoskopien, die für die EVT durchgeführt werden, sind die Kosten dieser Behandlungsmethode doppelt so hoch wie die der SEMS-Behandlung [115].

4.7 Neuheit der Studie

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Rausa et al. zeigt eine signifikant höhere Erfolgsrate für EVT bei der Heilung von Anastomoseninsuffizienzen, eine geringere Inzidenz schwerwiegenden Komplikationen und eine niedrigere Sterblichkeitsrate im Krankenhaus im Vergleich zu SEMS [116]. Die statistische Analyse wurde jedoch in einer signifikant kleineren Kohorte von Patienten durchgeführt, da die von Berlth et al. [94], die über ihre Erfahrungen mit 111 Patienten berichteten, nicht berücksichtigt wurde.

Die Berlth-Studie umfasst die bislang größte Anzahl und homogenste Gruppe von Patienten. In dieser wurden im Gegensatz zu den anderen Studien nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine standardisierte Operation des oberen Gastrointestinaltrakts wegen maligner Erkrankungen durchgeführt wurde. Zudem wurden die Leckagen in jeder Behandlungsgruppe klassifiziert, so dass in der Summe von einer Verringerung der Störfaktoren ausgegangen werden kann.

4.8 Studienbeschränkungen

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse müssen unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials in den eingeschlossenen Primärstudien vorsichtig interpretiert werden. In einigen Studien werden wichtige methodische Schwächen festgestellt.

Das Risiko von Bias ist in einigen Studien aufgrund fehlender Informationen über die Methodik und/oder des *Follow-ups* schwer einzuschätzen. Wie in retrospektiven Studien typisch, wurde keine Verblindung der Ergebnisbewertung durchgeführt.

Eine Berichterstattungs- oder Publikationsverzerrung kann zudem nicht ausgeschlossen werden, da der Vergleich von Medizinprodukten mit kommerziellen Interessen verbunden sein kann und nicht signifikante Ergebnisse die Akzeptanz der Veröffentlichung beeinträchtigen können.

4.9 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass die EVT eine signifikant höhere Erfolgsrate bei der Heilung von Anastomoseninsuffizienzen aufzuweisen, und eine kürzere Behandlungsdauer und eine niedrigere Sterblichkeitsrate im Krankenhaus im Vergleich zu SEMS zu haben scheint.

Es wird zwischen den zwei Gruppen kein Unterschied in der Dauer des Krankenhausaufenthalts berechnet. Die Art der Behandlung scheint die Inzidenz schwerwiegender oder vorübergehender Komplikationen nicht zu beeinflussen. Es fehlen Informationen zu den Kosten und dem Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten während und nach der Behandlung. Aufgrund der methodischen Einschränkungen der zugrundeliegenden Studien kann jedoch keine eindeutige Empfehlung für die Behandlung von Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie gegeben werden.

Daher sollten prospektive Untersuchungen oder multizentrische Register mit standardisierten Behandlungsalgorithmen durchgeführt werden, um die vielversprechenden Ergebnisse der EVT weiter zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Deutsch

Die Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie ist eine der schwerwiegendsten und jeden Behandler herausfordernde Komplikation. Endoskopisch platzierte selbstexpandierbare Metallstents (SEMS) stellen die Behandlung der Wahl dar, aber seit der Einführung der endoskopischen Vakuumtherapie (EVT) vor etwa 10 Jahren verdichten sich die Hinweise, dass die EVT eine wirksame Alternative sein könnte. Daher wurde eine systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse durchgeführt, um die Wirksamkeit und die damit verbundene Morbidität von SEMS und EVT bei der Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen nach Ösophagusresektionen zu vergleichen.

Es wurde systematisch nach Studien gesucht, die SEMS und EVT zur Behandlung von Anastomoseninsuffizienz nach einer Ösophagektomie verglichen. Vordefinierte Endpunkte wie Behandlungserfolg, Behandlungsdauer, Krankenhausaufenthalt, Morbidität und Mortalität wurden bewertet und in die Metaanalyse einbezogen.

Fünf retrospektive Studien mit 274 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Im Vergleich zum Stenting war EVT signifikant mit einer höheren Verschlussrate (Odds Ratio [OR] 3,14, 95% -Konfidenzintervall [CI] 1,23 bis 7,98) und mehr endoskopischen Geräteänderungen (gepoolte mittlere Differenz von 3,09; 95% CI 1,54 bis 4,64) verbunden, sowie mit einer kürzeren Behandlungsdauer (gepoolte mittlere Differenz ~ 11,90 Tage; 95% CI ~ 18,59 bis ~ 5,21 Tage) und einer niedrigeren Sterblichkeitsrate (OR 0,39, 95% CI 0,18 bis 0,83). Es gab keine signifikanten Unterschiede bei vorübergehenden und schwerwiegenden Komplikationen.

Aufgrund der retrospektiven Qualität der Studien mit potenziellen Bias müssen die Ergebnisse der Metaanalyse mit Vorsicht interpretiert werden. Die Analyse zeigt jedoch den möglichen Vorteil von EVT, der mit standardisierten und prospektiv gesammelten Daten weiter untersucht werden sollte.

Englisch

Esophageal anastomotic leakage still represents a challenging complication after esophageal surgery. Endoscopically placed self-expandable metal stents (SEMS) are the treatment of choice, but since the introduction of endoscopic vacuum therapy (EVT) for esophageal leakage 10 years ago, increasing evidence has demonstrated that EVT might be a superior alternative. Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis to compare the effectiveness and related morbidity of SEMS and EVT in the treatment of esophageal leak.

We systematically searched for studies comparing SEMS and EVT to treat anastomotic leakage after esophageal surgery. Predefined end points including outcome, treatment success, endoscopy, treatment duration, hospitalization time, morbidity, and mortality were assessed and included in the meta-analysis.

Five retrospective studies including 274 patients matched the inclusion criteria. Compared with stenting, EVT was significantly associated with a higher rate of leak closure (odds ratio [OR] 3.14, 95% confidence interval [CI] 1.23 to 7.98), more endoscopic device changes (pooled median difference of 3.09; 95 %CI 1.54 to 4.64), a shorter duration of treatment (pooled median difference –11.90 days; 95%CI –18.59 to –5.21 days), and a lower mortality rate (OR 0.39, 95 %CI 0.18 to 0.83). There were no significant differences in short-term and major complications.

Owing to the retrospective quality of the studies with potential biases, the results of the meta-analysis must be interpreted with caution. However, the analysis indicates the potential benefit of EVT, which should be further investigated with standardized and prospectively collected data.

6 Abkürzungsverzeichnis

PEC:	Plattenpeithelkarzinom
ÖGD:	Ösophagogastroduodenoskopie
EUS:	Endosonographie
CT:	Computertomographie
MRT:	Magnetresonanztomographie
EMR:	Endoskopische Mukosaresektion
SEMS:	Self-Expandable Metal Stents
EVT:	Endoskopische Vakuumtherapie
VAC:	Vacuum Assisted Closure
OR:	Odds Ratio
CI:	Confidence Intervall
ICU:	Intensive Care Unit

7 Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5598-606.
3. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381(9864):400-12.
4. Krebsregister H. Krebs in Hamburg 2019 [Available from: <http://www.hamburg.de/krebsregister/123980/zwischenblatt-db-abfrage.html>]
5. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006;15(4):751-64.
6. Hasegawa S, Yoshikawa T, Aoyama T, Hayashi T, Yamada T, Tsuchida K, et al. Esophagus or stomach? The seventh TNM classification for Siewert type II/III junctional adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):773-9.
7. Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):677-83.
8. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447-53.
9. Sherman SK, Maxwell JE, Qian Q, Bellizzi AM, Braun TA, Iannettoni MD, et al. Esophageal cancer in a family with hamartomatous tumors and germline PTEN frameshift and SMAD7 missense mutations. *Cancer Genet*. 2015;208(1-2):41-6.
10. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(6):822-7.
11. Brown LM, Hoover R, Gridley G, Schoenberg JB, Greenberg RS, Silverman DT, et al. Drinking practices and risk of squamous-cell esophageal cancer among Black and White men in the United States. *Cancer Causes Control*. 1997;8(4):605-9.
12. Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125(3):491-524.
13. Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Fahimi S, Shakeri R, et al. Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study. *BMJ*. 2009;338:b929.
14. Wu M, Liu AM, Kampman E, Zhang ZF, Van't Veer P, Wu DL, et al. Green tea drinking, high tea temperature and esophageal cancer in high- and low-risk areas of Jiangsu Province, China: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2009;124(8):1907-13.
15. Sandler RS, Nyren O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA*. 1995;274(17):1359-62.
16. Appelqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. *Cancer*. 1980;45(10):2655-8.

17. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1375-83.
18. Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology.* 2011;22(3):344-9.
19. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol.* 2012;23(2):287-97.
20. Lauby-Secretan B, Scocciati C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375(8):794-8.
21. Thrift AP, Shaheen NJ, Gammon MD, Bernstein L, Reid BJ, Onstad L, et al. Obesity and risk of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a Mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(11).
22. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2007;133(1):34-41; quiz 311.
23. Drahos J, Ricker W, Pfeiffer RM, Cook MB. Metabolic syndrome and risk of esophageal adenocarcinoma in elderly patients in the United States: An analysis of SEER-Medicare data. *Cancer.* 2017;123(4):657-65.
24. Gibbs JF, Rajput A, Chadha KS, Douglas WG, Hill H, Nwogu C, et al. The changing profile of esophageal cancer presentation and its implication for diagnosis. *J Natl Med Assoc.* 2007;99(6):620-6.
25. Behrens A, Labenz J, Schuler A, Schroder W, Runzi M, Steinmann RU, et al. [How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388,404 endoscopies and analysis of data from prospective registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK)]. *Z Gastroenterol.* 2013;51(5):432-6.
26. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(2):242-53.
27. Blank S, Lordick F, Dobritz M, Grenacher L, Burian M, Langer R, et al. A reliable risk score for stage IV esophagogastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(8):823-30.
28. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, Ahn BY, Park SM, Kim KM. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(6):1551-7.
29. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology.* 2004;233(1):139-48.
30. Iyer R, Dubrow R. Imaging of esophageal cancer. *Cancer Imaging.* 2004;4(2):125-32.
31. Low DE. Evolution in surgical management of esophageal cancer. *Dig Dis.* 2013;31(1):21-9.
32. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Holscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg.* 2011;254(1):67-72.
33. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2014;146(3):652-60.e1.

34. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(6):1066-72.
35. Manner H, May A, Kouti I, Pech O, Vieth M, Ell C. Efficacy and safety of Hybrid-APC for the ablation of Barrett's esophagus. *Surg Endosc.* 2016;30(4):1364-70.
36. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, ten Kate FJ, Visser M, van Berge Henegouwen MI, et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy.* 2010;42(12):1030-6.
37. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014;63(1):7-42.
38. Hölscher AH, Metzger R, Brabender J, Vallböhmer D, Bollschweiler E. High-volume centers--effect of case load on outcome in cancer surgery. *Onkologie.* 2004;27(4):412-6.
39. Metzger R, Bollschweiler E, Vallböhmer D, Maish M, DeMeester TR, Hölscher AH. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Dis Esophagus.* 2004;17(4):310-4.
40. Tomaszek S, Cassivi SD. Esophagectomy for the treatment of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38(1):169-81, x.
41. Wu J, Chen QX, Teng LS, Krasna MJ. Prognostic significance of positive circumferential resection margin in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(2):446-53.
42. Porschen R, Fischbach W, Gockel I, Hollerbach S, Holscher A, Jansen PL, et al. S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Z Gastroenterol.* 2019;57(3):e120.
43. Kutup A, Nentwich MF, Bollschweiler E, Bogoevski D, Izbicki JR, Hölscher AH. What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: transthoracic versus transhiatal esophagectomy. *Ann Surg.* 2014;260(6):1016-22.
44. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-21.
45. van Vliet EP, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Kuipers EJ, Siersema PD. Detection of distant metastases in patients with oesophageal or gastric cardia cancer: a diagnostic decision analysis. *Br J Cancer.* 2007;97(7):868-76.
46. Porschen R, Fischbach W, Gockel I, Hollerbach S, Holscher A, Jansen PL, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *Z Gastroenterol.* 2019;57(3):e120.
47. Wani S, Falk G, Hall M, Gaddam S, Wang A, Gupta N, et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(3):220-7; quiz e26.
48. Thallinger CM, Kiesewetter B, Raderer M, Hejna M. Pre- and postoperative treatment modalities for esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2012;32(11):4609-27.
49. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):268-73.

50. Seely AJ, Ivanovic J, Threader J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Ramsay T, et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):936-42; discussion 42.
51. Shen KR, Harrison-Phipps KM, Cassivi SD, Wigle D, Nichols FC, 3rd, Allen MS, et al. Esophagectomy after anti-reflux surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(4):969-75.
52. Kassis ES, Kosinski AS, Ross P, Jr., Koppes KE, Donahue JM, Daniel VC. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(6):1919-26.
53. Rajan PS, Bansal S, Balaji NS, Rajapandian S, Parthasarathi R, Senthilnathan P, et al. Role of endoscopic stents and selective minimal access drainage in oesophageal leaks: feasibility and outcome. *Surg Endosc.* 2014;28(8):2368-73.
54. Inoue J, Ono R, Makiura D, Kashiwa-Motoyama M, Miura Y, Usami M, et al. Prevention of postoperative pulmonary complications through intensive preoperative respiratory rehabilitation in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2013;26(1):68-74.
55. Biere SS, Maas KW, Cuesta MA, van der Peet DL. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg.* 2011;28(1):29-35.
56. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med.* 2002;347(21):1662-9.
57. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1887-92.
58. Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(3):779-86.
59. Aly A, Jamieson GG. Reflux after oesophagectomy. *Br J Surg.* 2004;91(2):137-41.
60. Donington JS. Functional conduit disorders after esophagectomy. *Thorac Surg Clin.* 2006;16(1):53-62.
61. Shah RD, Luketich JD, Schuchert MJ, Christie NA, Pennathur A, Landreneau RJ, et al. Postesophagectomy chylothorax: incidence, risk factors, and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(3):897-903; discussion -4.
62. Saluja SS, Ray S, Pal S, Sanyal S, Agrawal N, Dash NR, et al. Randomized trial comparing side-to-side stapled and hand-sewn esophagogastric anastomosis in neck. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(7):1287-95.
63. Kim RH, Takabe K. Methods of esophagogastric anastomoses following esophagectomy for cancer: A systematic review. *J Surg Oncol.* 2010;101(6):527-33.
64. Sepesi B, Swisher SG, Walsh GL, Correa A, Mehran RJ, Rice D, et al. Omental reinforcement of the thoracic esophagogastric anastomosis: an analysis of leak and reintervention rates in patients undergoing planned and salvage esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(5):1146-50.
65. Price TN, Nichols FC, Harmsen WS, Allen MS, Cassivi SD, Wigle DA, et al. A comprehensive review of anastomotic technique in 432 esophagectomies. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(4):1154-60; discussion 60-1.
66. Schaible A, Schmidt T, Diener M, Hinz U, Sauer P, Wichmann D, et al. [Intrathoracic anastomotic leakage following esophageal and cardial resection : Definition and validation of a new severity grading classification]. *Chirurg.* 2018;89(12):945-51.

67. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010;147(3):339-51.
68. Low DE, Alderson D, Ceconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg*. 2015;262(2):286-94.
69. Turkyilmaz A, Eroglu A, Aydin Y, Tekinbas C, Muharrem Erol M, Karaoglanoglu N. The management of esophagogastric anastomotic leak after esophagectomy for esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 2009;22(2):119-26.
70. Blackmon SH, Correa AM, Wynn B, Hofstetter WL, Martin LW, Mehran RJ, et al. Propensity-matched analysis of three techniques for intrathoracic esophagogastric anastomosis. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5):1805-13; discussion 13.
71. Honda M, Kuriyama A, Noma H, Nunobe S, Furukawa TA. Hand-sewn versus mechanical esophagogastric anastomosis after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2013;257(2):238-48.
72. Hyman NH. Managing anastomotic leaks from intestinal anastomoses. *Surgeon*. 2009;7(1):31-5.
73. Cooke DT, Lin GC, Lau CL, Zhang L, Si MS, Lee J, et al. Analysis of cervical esophagogastric anastomotic leaks after transhiatal esophagectomy: risk factors, presentation, and detection. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):177-84; discussion 84-5.
74. Dai YY, Gretschel S, Dudeck O, Rau B, Schlag PM, Hunerbein M. Treatment of oesophageal anastomotic leaks by temporary stenting with self-expanding plastic stents. *Br J Surg*. 2009;96(8):887-91.
75. Whooley BP, Law S, Alexandrou A, Murthy SC, Wong J. Critical appraisal of the significance of intrathoracic anastomotic leakage after esophagectomy for cancer. *Am J Surg*. 2001;181(3):198-203.
76. Griffin SM, Lamb PJ, Dresner SM, Richardson DL, Hayes N. Diagnosis and management of a mediastinal leak following radical oesophagectomy. *Br J Surg*. 2001;88(10):1346-51.
77. Crestanello JA, Deschamps C, Cassivi SD, Nichols FC, Allen MS, Schleck C, et al. Selective management of intrathoracic anastomotic leak after esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(2):254-60.
78. Gooszen JAH, Goense L, Gisbertz SS, Ruurda JP, van Hillegersberg R, van Berge Henegouwen MI. Intrathoracic versus cervical anastomosis and predictors of anastomotic leakage after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2018;105(5):552-60.
79. Low DE. Diagnosis and management of anastomotic leaks after esophagectomy. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(8):1319-22.
80. Lerut T, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Nafteux P, van Raemdonck D. Anastomotic complications after esophagectomy. *Dig Surg*. 2002;19(2):92-8.
81. Messmann H, Schmidbaur W, Jackle J, Furst A, Iesalnieks I. Endoscopic and surgical management of leakage and mediastinitis after esophageal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(5):809-27.
82. Palmes D, Bruwer M, Bader FG, Betzler M, Becker H, Bruch HP, et al. Diagnostic evaluation, surgical technique, and perioperative management after esophagectomy: consensus statement of the German Advanced Surgical Treatment Study Group. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396(6):857-66.
83. Grimminger PP, Goense L, Gockel I, Bergeat D, Bertheuil N, Chandramohan SM, et al. Diagnosis, assessment, and management of surgical complications following esophagectomy. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1434(1):254-73.

84. Martin LW, Hofstetter W, Swisher SG, Roth JA. Management of intrathoracic leaks following esophagectomy. *Adv Surg.* 2006;40:173-90.
85. Messenger M, Warlaumont M, Renaud F, Marin H, Branche J, Piessen G, et al. Recent improvements in the management of esophageal anastomotic leak after surgery for cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(2):258-69.
86. Persson S, Rouvelas I, Irino T, Lundell L. Outcomes following the main treatment options in patients with a leaking esophagus: a systematic literature review. *Dis Esophagus.* 2017;30(12):1-10.
87. Dasari BV, Neely D, Kennedy A, Spence G, Rice P, Mackle E, et al. The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations. *Ann Surg.* 2014;259(5):852-60.
88. Plum PS, Herbold T, Berlth F, Christ H, Alakus H, Bludau M, et al. Outcome of Self-Expanding Metal Stents in the Treatment of Anastomotic Leaks After Ivor Lewis Esophagectomy. *World J Surg.* 2019;43(3):862-9.
89. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg.* 1997;38(6):563-76; discussion 77.
90. Dent B, Griffin SM, Jones R, Wahed S, Immanuel A, Hayes N. Management and outcomes of anastomotic leaks after oesophagectomy. *Br J Surg.* 2016;103(8):1033-8.
91. Pournaras DJ, Hardwick RH, Safranek PM, Sujendran V, Bennett J, Macaulay GD, et al. Endoluminal Vacuum Therapy (E-Vac): A Treatment Option in Oesophagogastric Surgery. *World J Surg.* 2018;42(8):2507-11.
92. Virgilio E, Ceci D, Cavallini M. Surgical Endoscopic Vacuum-assisted Closure Therapy (EVAC) in Treating Anastomotic Leakages After Major Resective Surgery of Esophageal and Gastric Cancer. *Anticancer Res.* 2018;38(10):5581-7.
93. Kuehn F, Loske G, Schiffmann L, Gock M, Klar E. Endoscopic vacuum therapy for various defects of the upper gastrointestinal tract. *Surg Endosc.* 2017;31(9):3449-58.
94. Berlth F, Bludau M, Plum PS, Herbold T, Christ H, Alakus H, et al. Self-Expanding Metal Stents Versus Endoscopic Vacuum Therapy in Anastomotic Leak Treatment After Oncologic Gastroesophageal Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(1):67-75.
95. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006-12.
96. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
97. McGrath S SH, Steele R, Benedetti A. Two-sample aggregate data meta-analysis of medians. 2018 [Available from: ArXiv e-prints; 2018: <https://arxiv.org/abs/1809.01278>.
98. RC. T. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing 2019 [Available from: <https://www.R-project.org/>].
99. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 2019;36:1-48.
100. McGrath S ZX, Steele R, Benedetti A. . Metamedian: meta-analysis of medians. R package version 0.1.4 2019 [Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=metamedian>].
101. Brangewitz M, Voigtlander T, Helfritz FA, Lankisch TO, Winkler M, Klempnauer J, et al. Endoscopic closure of esophageal intrathoracic leaks: stent versus endoscopic vacuum-assisted closure, a retrospective analysis. *Endoscopy.* 2013;45(6):433-8.
102. Hwang JJ, Jeong YS, Park YS, Yoon H, Shin CM, Kim N, et al. Comparison of Endoscopic Vacuum Therapy and Endoscopic Stent Implantation With Self-Expandable

- Metal Stent in Treating Postsurgical Gastroesophageal Leakage. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16):e3416.
103. Mennigen R, Harting C, Lindner K, Vowinkel T, Rijcken E, Palmes D, et al. Comparison of Endoscopic Vacuum Therapy Versus Stent for Anastomotic Leak After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(7):1229-35.
104. Schniewind B, Schafmayer C, Voehrs G, Egberts J, von Schoenfels W, Rose T, et al. Endoscopic endoluminal vacuum therapy is superior to other regimens in managing anastomotic leakage after esophagectomy: a comparative retrospective study. *Surg Endosc*. 2013;27(10):3883-90.
105. Goense L, Meziani J, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Impact of postoperative complications on outcomes after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2019;106(1):111-9.
106. Booka E, Takeuchi H, Suda K, Fukuda K, Nakamura R, Wada N, et al. Meta-analysis of the impact of postoperative complications on survival after oesophagectomy for cancer. *BJS Open*. 2018;2(5):276-84.
107. Hogan BA, Winter DC, Broe D, Broe P, Lee MJ. Prospective trial comparing contrast swallow, computed tomography and endoscopy to identify anastomotic leak following oesophagogastric surgery. *Surg Endosc*. 2008;22(3):767-71.
108. Kahler G. Anastomotic Leakage after Upper Gastrointestinal Surgery: Endoscopic Treatment. *Visc Med*. 2017;33(3):202-6.
109. Schubert D, Scheidbach H, Kuhn R, Wex C, Weiss G, Eder F, et al. Endoscopic treatment of thoracic esophageal anastomotic leaks by using silicone-covered, self-expanding polyester stents. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(7):891-6.
110. Newton NJ, Sharrock A, Rickard R, Mughal M. Systematic review of the use of endoluminal topical negative pressure in oesophageal leaks and perforations. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1-5.
111. Lambertz R, Holscher AH, Bludau M, Leers JM, Gutschow C, Schroder W. Management of Tracheo- or Bronchoesophageal Fistula After Ivor-Lewis Esophagectomy. *World J Surg*. 2016;40(7):1680-7.
112. Law R, Prabhu A, Fujii-Lau L, Shannon C, Singh S. Stent migration following endoscopic suture fixation of esophageal self-expandable metal stents: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2018;32(2):675-81.
113. Tanaka K, Makino T, Yamasaki M, Nishigaki T, Miyazaki Y, Takahashi T, et al. An analysis of the risk factors of anastomotic stricture after esophagectomy. *Surg Today*. 2018;48(4):449-54.
114. Weidenhagen R, Hartl WH, Gruetzner KU, Eichhorn ME, Spelsberg F, Jauch KW. Anastomotic leakage after esophageal resection: new treatment options by endoluminal vacuum therapy. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(5):1674-81.
115. Baltin C, Kron F, Urbanski A, Zander T, Kron A, Berlth F, et al. The economic burden of endoscopic treatment for anastomotic leaks following oncological Ivor Lewis esophagectomy. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221406.
116. 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(11).

8 Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. J.R. Izbicki für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit Teil seines vorbildlichen Teams zu sein. Außerdem möchte ich ganz herzlich PD Dr. med. M. Tachezy für die intensive Betreuung und wissenschaftliche Unterstützung bei der inhaltlichen und formalen Ausarbeitung meiner Dissertation danken. Gedankt sei ebenso PD Dr. med. Matthias Reeh in seiner Funktion als klinischer Tutor, der mich stets motiviert und in meinem Weg in der Chirurgie bestärkt hat. Ein letzter Dank gilt meiner Familie in Italien und meiner Frau Lara, die mich sowohl mental als auch seelisch jederzeit bestmöglich unterstützt haben.

Pasquale Scognamiglio

9 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich Pasquale Scognamiglio versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: