

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

"Endoskopische Therapie von Gallengangsstenosen nach Lebertransplantation"

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von  
Koulla Thrasyvoulou  
aus Lemesos / Zypern

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

Tag der Promotion: 04. Juli 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1    Geschichte der Lebertransplantation.....	1
1.2    Technik der orthotopen Lebertransplantation.....	3
1.3    Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation.....	5
1.3.1    MELD-Score .....	5
1.3.2    Indikationen für eine Lebertransplantation .....	5
1.3.3    Kontraindikationen.....	7
1.4    Techniken der Gallenwegsrekonstruktion .....	7
1.5    Komplikationen nach der Lebertransplantation .....	8
1.6    Gallengangskomplikationen .....	10
1.7    Diagnostik der Gallengangsstenose.....	13
1.8    Historische Entwicklung der ERCP .....	15
1.9    Therapeutisches Management der Gallengangsstenose.....	16
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
2.1    Design der Arbeit.....	19
2.2    Datenerhebung.....	19
2.3    Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
2.4    Definition der Gallengangsstenose.....	20
2.5    Patientenkohorte .....	20
2.6    Statistische Analysen .....	21
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
3.1    Patientenkohorte .....	22
3.1.1    Patientencharakteristika .....	22
3.2    Geschlechterverteilung der Empfängerinnen und Empfänger.....	26

3.3	Indikationen zur Lebertransplantation .....	26
3.4	Zeitraum zwischen der LTx und dem Auftreten der Gallengangsstenose.....	28
3.4.1	Anhand des Stenosegrads .....	28
3.4.2	Anhand der Art der Stenose .....	28
3.5	Risikofaktoren für die frühe Entstehung einer Stenose .....	28
3.6	Risikofaktoren für das Auftreten einer AnS vs. NAnS .....	32
3.7	Erstlinientherapie zur endoskopischen Behandlung der Gallengangsstenose .....	34
3.8	Zweitlinientherapie zur endoskopischen Behandlung der Gallengangsstenose ....	36
3.9	Komplikationen einer Stenttherapie.....	39
3.10	Klinisches Ergebnis der Stenttherapie.....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>46</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Danksagungen.....</b>	<b>61</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie
EPT	Endoskopische Papillotomie
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
d.h.	Das heißt
bzw.	Beziehungsweise
EASL	European Association for the Study of the Liver – europäische Lebergesellschaft
MELD	Model for End-stage Liver Disease – Modell zur Abschätzung der 3-Monats-Mortalität bei Lebererkrankungen im Endstadium
TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
AIH	Autoimmune Hepatitis
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
ITBL	Ischemic type biliary lesion – Ischämie-artige Gallengangsveränderungen
LTx	Lebertransplantation
NASH	Nicht alkoholische Steatohepatitis
OLT	Orthotope Lebertransplantation
SOD	Sphinkter-Oddi-Dysfunktion
AnS	Anastomosenstenosen
NAnS	Nicht-anastomotische Gallengangsstenosen
LDLT	Living donor liver transplant – Leberlebendspende
DDLT	Deceased donor liver transplant – postmortale Leberspende
PTC	Perkutane transhepatische Cholangiographie
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
FCSEMS	Fully covered self-expandable metal stents – vollbeschichtete selbst-expandierende Metallstents
z.B.	Zum Beispiel
CJ	Choledocho-jejunostomie
u.a.	unter anderem

vs.	versus
%	Prozent
sog.	sogenannte
et al.	und andere
V.	Vena
A.	Arteria
AP	Alkalische Phosphatase
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
CRP	C-reaktives Protein
ALD	Alkoholtoxische Leberzirrhose
SSC	Sekundäre sklerosierende Cholangitis
CMV	Zytomegalievirus

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1. Entwicklung der jährlich durchgeführten LTx und Anzahl der Patienten*innen auf der Warteliste in Deutschland .....	2
Abbildung 2. LTx nach postmortalen Organspende in 21 Transplantationszentren in Deutschland im Jahr 2022 .....	3
Abbildung 3. Indikationen zur LTx, erstellt aus den Daten des Europäischen Lebertransplantationsregisters (ELTR) .....	6
Abbildung 4. Cholangiogramm einer Gallengangsstenose nach OLT (a) vor der Multistenting-Behandlung (b) mit Multistenting und (c) das Ergebnis nach Multistenting .....	18
Abbildung 5. Indikationen zur Lebertransplantation .....	27
Abbildung 6. Klinischer Erfolg der endoskopischen Therapie von Gallengangsstenosen (Kaplan-Meier-Kurve).....	43
Abbildung 7. Klinischer Erfolg der Erstlinientherapie nach der endoskopischen Behandlung einer Gallengangsstenose mittels Single-Plastikstent und Multistent (Kaplan-Meier-Kurve). 44	
Abbildung 8. Klinischer Erfolg der Zweitlinientherapie nach endoskopischer Behandlung von Gallengangsstenosen (Kaplan-Meier-Kurve). .....	44

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1. Komplikationen nach LTx .....	9
Tabelle 2. Biliäre Komplikationen nach LTx .....	10
Tabelle 3. Patientencharakteristika (alle Patienten*innen und der beiden Gruppen Single-Plastikstent/Multistent im Vergleich). .....	23
Tabelle 4. Risikofaktoren für die frühe Entstehung einer Stenose .....	30
Tabelle 5. Risikofaktoren für das Auftreten einer AnS vs. NAnS .....	32
Tabelle 6. Die beiden Gruppen Single-Plastikstent/Multistent im Vergleich bei Erstlinientherapie .....	35
Tabelle 7. Die beiden Gruppen Single-Plastikstent/Multistent im Vergleich bei Zweitlinientherapie .....	37
Tabelle 8. Komplikationen bei der Behandlung der Gallengangsstenosen.....	40

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte der Lebertransplantation

Bei einem akuten, nicht anders beherrschbaren Leberversagen oder bei chronischen Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium ist die Lebertransplantation (LTx) die einzig kurative Behandlungsmöglichkeit (1).

Im Jahr 1963 wurde die erste LTx von Thomas Earl Starzl in Denver, Colorado (USA) bei einem dreijährigen Kind mit angeborener Gallengangsatresie durchgeführt, welches jedoch kurz nach der Operation an einer nicht stillbaren Blutung verstarb. Bei den ersten fünf LTx überlebte kein Patient\*in länger als 23 Tage. Auch in Boston und Paris wurden im September 1963 und im Januar 1964 erfolglose Lebertransplantationsversuche unternommen (2-3).

Zunächst erhielten alle lebertransplantierten Patienten\*innen die für eine Nierentransplantation vorgesehene Immunsuppression, d.h. Azathioprin und Kortikoide. Vier Jahre später gelang Starzl, angeregt durch Calne, unter dem Einsatz von Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), die erste erfolgreiche LTx mit einer Überlebensdauer des Patienten\*in von mehr als einem Jahr. Ein kleines Kind überlebte 13 Monate nach der LTx, bevor es an Metastasen infolge eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) verstarb (2-3).

Bis 1997 wurden weltweit etwa 200 LTx durchgeführt (2). Neben Infektionen und chronischen Abstoßungsreaktionen wurden auch Probleme mit der Operationstechnik, der Rekonstruktion der Gallenwege und der intraoperativen Behandlung der Koagulopathie festgestellt (2). In den folgenden 15 Jahren wurden experimentelle klinische Arbeiten zur LTx nur von der Universität von Colorado und der Universität von Cambridge durchgeführt (2).

Die Einführung des Cyclosporin A 1979 stellte einen bedeutenden Entwicklungsschritt dar. Im Jahr 1983 wurde die LTx als gültige Therapie zur Behandlung von Lebererkrankungen im Endstadium durch das National Institutes of Health anerkannt. Thomas Starzl berichtete im Jahr 1989 von einem Einjahresüberleben von 73% und einem Fünfjahresüberleben von 64% (2).

Ein weiterer wichtiger Entwicklungsschritt war die klinische Anwendung von Tacrolimus als Immunsuppressivum bei Patienten\*innen, die trotz der konventionellen immunsuppressiven Behandlung eine Abstoßungsreaktion erlitten (2).

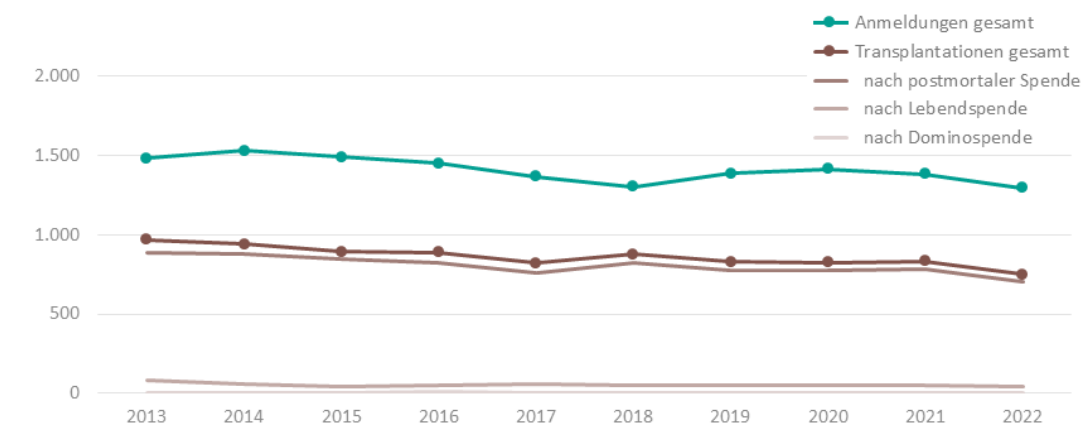
Neben der Entdeckung neuer immunsuppressiver Therapien führten die Weiterentwicklung der chirurgischen Technik und Organkonservierungslösungen, die verbesserte Diagnostik und Behandlung von Komplikationen vor, während und nach der Operation zu besseren Überlebensraten. Die Überlebensrate von Lebertransplantationspatienten\*innen hat sich deutlich verbessert und liegt bei 96% bzw. 71% 1 bzw. 10 Jahre nach der LTx (2,4).

Die erste OLT in Deutschland erfolgte 1969 in Bonn durch Gütgemann und Lie (5). Im Jahr 2022 gab es deutschlandweit 748 LTx und 1.296 Anmeldungen für die Warteliste zur LTx (6). In den letzten Jahren hat das Missverhältnis zwischen der Verfügbarkeit und der Nachfrage nach Organen für die LTx zu einem Organmangel geführt (4).

## Leber | Anmeldung und Transplantation



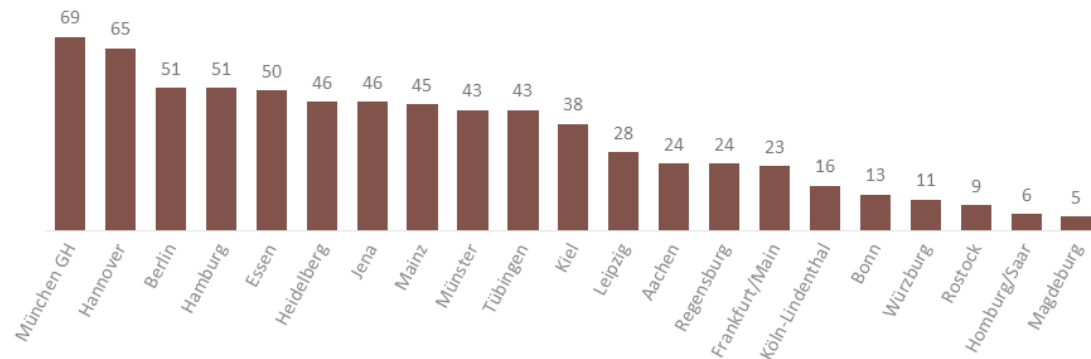
Deutschland | Anzahl Transplantationen 2022 gesamt n = 748



Quelle: Eurotransplant

DSO 3160  
Stabsstelle Statistik | Januar 2023

Abbildung 1. Entwicklung der jährlich durchgeführten LTx und Anzahl der Patienten\*innen auf der Warteliste in Deutschland (7).



Quelle: Eurotransplant

In Deutschland transplantiert und vorher bundesweit sowie im Ausland entnommen.

DSO 48

Stabsstelle Statistik | Januar 2023

Abbildung 2. LTx nach postmortalen Organspende in 21 Transplantationszentren in Deutschland im Jahr 2022 (8).

### 1.2 Technik der orthotopen Lebertransplantation

OLT bezieht sich auf die Implantation von Organen, bei denen die anatomische Lage des Implantats dem ersetzten Organ entspricht (9).

Seit 1963 hat sich die OLT zu einem etablierten interdisziplinären Behandlungskonzept für Patienten\*innen mit Leberversagen im Endstadium, akutem irreversiblen Leberversagen und bei sorgfältig ausgewählten Patienten\*innen mit malignen Erkrankungen entwickelt (10).

Bei einer LTx besteht der erste Schritt darin, die erkrankte Leber aus dem rechten Oberbauch zu entfernen. Die erkrankte Leber wird von den Bauchstrukturen getrennt. Zudem werden die Blutgefäße und Nerven freigelegt. Der Gallengang wird in der Nähe der Leber durchtrennt (9).

Anschließend werden die A. hepatica propria, die Pfortader und Abschnitte der V. cava auf Höhe der Leber abgeklemmt. Bei der „konventionellen Technik“ wird die V. cava inferior, die eng mit der erkrankten Leber verbunden ist, reseziert. Die Leber wird vom Blutkreislauf getrennt und kann aus dem Körper des Empfängers\*in explantiert werden (9).

Die neue Leber wird an die Stelle der entfernten erkrankten Leber transplantiert. Zunächst wird das Spenderorgan mit dem Blutkreislauf des Patienten\*in verbunden. Dazu müssen die V.

cava, danach die Pfortader und die Leberarterie des Spenderorgans und des Empfängers\*in angeschlossen werden (9). Die abgeklemmten Gefäße werden dann wieder freigegeben. Zuletzt wird der Gallengang des Spenderorgans mit dem des Organempfängers\*in verbunden (9).

1968 beschrieb Calne erstmals eine Technik, bei der die V. cava während der Hepatektomie erhalten bleibt. Erst etwa 20 Jahre später wandte A. Tzakis die sog. „Piggyback-Technik“ an. Bei der „Piggyback-Technik“ ist ein vollständiger Verschluss der V. cava inferior und damit auch ein extrakorporales venovenöses Bypass-System praktisch nicht mehr erforderlich (11-12).

Das Transplantat mit einer eigenen Hohlvene wird dann in einer sogenannten „Piggy-Back-Technik“ mit der Hohlvene des Empfängers\*in verbunden. Die Konservierung der V. cava ist technisch schwieriger, aber durch den erhaltenen Blutfluss ist sie weniger belastend für den Kreislauf des Empfängers\*in (12).

## **1.3 Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation**

### **1.3.1 MELD-Score**

Die LTx ist eine etablierte Therapie für Lebererkrankungen im Endstadium, wenn die konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind (13).

Die Grundlage für die Bewertung des Schweregrads der Lebererkrankung ist der MELD-Score (Model of End-Stage Liver Disease). Dieser Score wurde ursprünglich entwickelt, um die Lebenserwartung von Patienten\*innen mit portaler Hypertension und transjugulärem intrahepatischem portosystemischem Stent-Shunt (TIPSS) zu beurteilen und hat später den Child-Pugh-Turcotte-Score für die Priorisierung bei der Allokation auf der Warteliste zur LTx ersetzt (14).

Nach den Leitlinien der EASL (European Association for the Study of the Liver) ist eine LTx bei einem MELD -Score  $\geq 15$  und/oder bei Komplikationen indiziert. Bei diesem Wert beträgt die mittlere Überlebenszeit ohne LTx weniger als mit einer LTx. Bei einem MELD-Score  $< 15$  kann eine Indikation zur LTx bei stark reduzierter Lebensqualität infolge der Lebererkrankung, z.B. im Rahmen einer primär biliären Cholangitis (PBC) oder bei Komplikationen einer Leberzirrhose, wie einer hepatischen Enzephalopathie, bestehen (14).

Da es nicht möglich ist alle Lebererkrankungen, wie z.B. das HCC durch den MELD-Score adäquat abzubilden, werden zusätzliche Indikationsspezifische Punkte („standard exception points“) verwendet, um diese Einschränkung zu kompensieren (14).

### **1.3.2 Indikationen für eine Lebertransplantation**

Die häufigste Indikation für eine LTx ist das Endstadium einer dekompensierten Leberzirrhose (14).

Zu den Lebererkrankungen, die zur Entwicklung einer Leberzirrhose führen, gehören chronische Virus-Hepatitis-Infektionen, Alkoholkrankungen, Nicht-Alkoholische Steatohepatitis (NASH) und Autoimmunerkrankungen, wie PBC, eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) oder eine Autoimmune Hepatitis (AIH) (14).

Das HCC entsteht auf dem Boden einer Leberzirrhose als Präkanzerose und kann innerhalb der Mailand-Kriterien mit einer LTx kurativ behandelt werden. In seltenen Fällen ist eine LTx

auch bei bestimmten Gallengangskarzinomen (Cholangiozelluläres Karzinom), Gefäßtumoren der Leber oder Lebermetastasen, sog. neuroendokriner Tumore, indiziert (14).

Darüber hinaus wird ein akutes Leberversagen durch Toxine (z.B. Knollenblätterpilz), Medikamente (z.B. Paracetamol), Stoffwechselerkrankungen (z.B. Morbus Wilson) oder virale Hepatitiden mit einer LTx behandelt (14).

Bei der äthyltoxischen Leberzirrhose, die eine der drei häufigsten Indikationen für eine LTx darstellt, gilt eine 6-monatige Abstinenz als Voraussetzung für eine Listung / LTx. Während dieser Abstinenzzeit können nach Beseitigung der Noxe das Regenerationspotenzial der Leber und die Leberfunktion beurteilt werden (14).

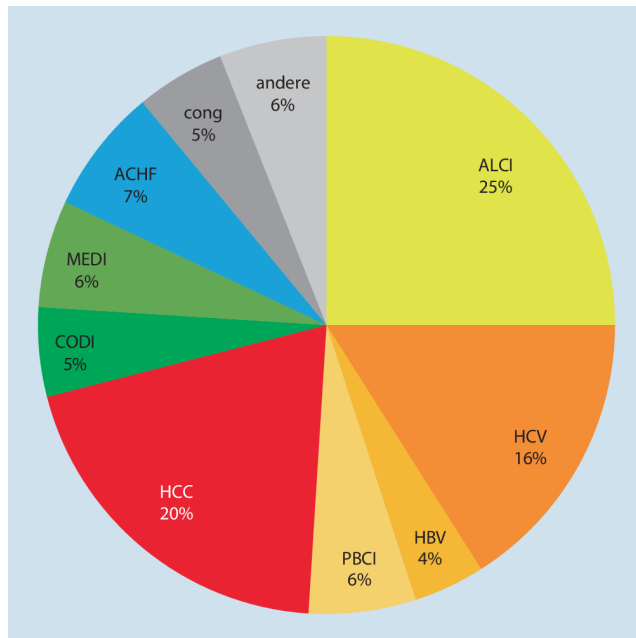


Abbildung 3. Indikationen zur LTx, erstellt aus den Daten des Europäischen Lebertransplantationsregisters (ELTR).

ACHF akutes Leberversagen, ALCI alkoholische Zirrhose, CODI cholestatische Erkrankung, cong kongenital, HBV Hepatitis-B-Virus, HCC hepatozelluläres Karzinom, HCV Hepatitis-C-Virus, MEDI metabolische Erkrankung, PBCI primär biliäre Zirrhose (14).

Quelle: Berlakovich, G. Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation in Bezug auf aktuelle Leitlinien (2022).

### 1.3.3 Kontraindikationen

Zur Vermeidung einer vergeblichen LTx, die als 6-Monats-Überleben < 60 % oder 5-Jahres-Überleben < 50 % definiert ist, werden mögliche Kontraindikationen einer LTx mitbewertet (14).

Zu den Kontraindikationen für eine LTx gehören Tumorerkrankungen, die außerhalb der Leber lokalisiert sind, und Infektionsherde, da eine immunsuppressive Therapie zu einem Fortschreiten von Tumoren oder einer unkontrollierbaren Infektion mit Sepsis führt.

Zu den relativen Kontraindikationen gehören fortgeschrittene Herz- und Lungenerkrankungen, mangelnde Kooperationsbereitschaft des Patienten\*in, nicht behandelbare psychische Erkrankungen sowie ein bestehendes Alkohol-Drogen-Problem oder ein Medikamentenmissbrauch (15-16).

### 1.4 Techniken der Gallenwegsrekonstruktion

Die Gallenwegsrekonstruktion ist die Achillesferse der LTx (17-18). Die beobachtete Inzidenz biliärer Komplikationen liegt bei 5–15% nach LTx eines verstorbenen Spenders\*in (DDLT) und bei 20-34% nach LTx eines lebenden Spenders\*in (LDLT) (18-19).

Die häufigsten Formen der Gallenwegsrekonstruktion sind die Choledocho-choledochostomie (Duct-to-duct-Anastomose) und Choledocho-jejunostomie (CJ, Verbindung des Gallengangs mit einem Teil des Jejunums) mit Roux-Y-Konfiguration (19).

Die Wahl der Gallenwegsrekonstruktion hängt von mehreren Faktoren ab, einschließlich der zugrunde liegenden Leberpathologie, der Größe der Gallengänge des Spenders\*in und des Empfängers\*in, der vorherigen LTx oder Operationen der Gallengänge und der Präferenz des operierenden Chirurgen (18,20).

Die Choledocho-choledochostomie ist die bevorzugte Gallenwegsrekonstruktion, die während der OLT durchgeführt wird. Es handelt sich um eine physiologische Rekonstruktion des Gallengangs und ermöglicht einen einfachen Zugang zum Gallengangssystem nach der Operation für endoskopische oder radiologische Eingriffe. Dieses Verfahren ist technisch einfacher, hat eine verkürzte Operationszeit und erhält die Funktion des Oddi-Sphinkters aufrecht (18,21). Darüber hinaus verringert die Erhaltung der Funktion des Oddi-Sphinkters das Risiko einer aufsteigenden Cholangitis (18).

Die Choledocho-choledochostomie kann mit oder ohne T-Drainage durchgeführt werden. Die Verwendung einer T-Drainage ermöglicht die Überwachung der Qualität und des Abflusses der Gallenflüssigkeit, einen einfachen Zugang zur radiologischen Auswertung des Gallengangssystems und falls erforderlich, eine rasche Senkung des Drucks im Gallengangssystem und kann auch das Risiko einer anastomotischen Strikturbildung verringern. Andererseits können eine Gallengangleckage oder eine Cholangitis nach Entfernung der T-Drainage auftreten (18,20).

Die CJ wird vor allem bei Patienten\*innen mit vorbestehenden Erkrankungen des Gallengangs, z.B. bei einer PSC oder einer vorangegangenen Gallengangsoperation empfohlen, wenn es eine deutliche Diskrepanz zwischen den Größen der Gallengänge des Spenders\*in und des Empfängers\*in gibt, eine Gallengangserkrankung besteht oder wenn der Gallengang nicht verfügbar ist (z. B. bei Gallengangsatresie) oder während einer Re-LTx, wenn die Länge des nativen Gallengangssystems unzureichend ist. Mögliche Komplikationen der CJ sind Darmperforation, Stenose, Leckage und Blutungen an der Jejunostomiestelle (18,20,22).

## **1.5 Komplikationen nach der Lebertransplantation**

Trotz der kontinuierlichen Verbesserung der chirurgischen Techniken in den letzten Jahren sind die Komplikationen bei OLT vielfältig.

Komplikationen nach einer LTx umfassen: Primäre Transplantatdysfunktion, Transplantatabstoßung, Leberarterienthrombose, Pfortaderthrombose, Blutungen, Nachblutungen, Infektionen und Gallengangskomplikationen (18,23).

Da sich die vorliegende Arbeit mit der endoskopischen Behandlung der Gallengangsstenosen beschäftigt, wird auf eine detaillierte Beschreibung der weiteren Komplikationen nach einer OLT verzichtet.

Tabelle 1. Komplikationen nach LTx (24).

Diese Zusammenstellung gibt einen Überblick über selektierte Komplikationen nach Lebertransplantation. Komplikationen werden entsprechend des typischen Auftretens in Früh- und Spätkomplikationen unterschieden (27, 28, e24-e30)

Frühkomplikationen (1.–6. Monat)	
Art der Komplikation	Relevanz/Häufigkeit
primäre Nichtfunktion	Inzidenz etwa 5–10 %
Leberarterien-/Pfortaderthrombose	Inzidenz etwa 3 % (Erwachsene) – 8 % (Kinder)
akute zelluläre Rejektion	Inzidenz etwa 20–60 % innerhalb eines Jahres
Gallengangskomplikationen – Galleleckagen – Gallengangstenosen – Papillendysfunktion	Inzidenz etwa 10–15 %
Nierenfunktionsstörung (akuter Nierenschaden: Anstieg des Serumkreatinins um das 2-fache, Oligurie, Anurie)	Inzidenz etwa 30–60 %
Infektionen – viral (Verdacht auf Viren der Herpesgruppe) – bakteriell – mykotisch	– Inzidenz der CMV-Infektion: etwa 30–40 % – Inzidenz der CMV-Erkrankung: etwa 10–20 % – kumulative Inzidenz invasiver mykotischer Infekte nach einem Jahr etwa 8 %
Spätkomplikationen (ab 6. Monat)	
Art der Komplikation	Relevanz/Häufigkeit
Krankheitsrezidiv	– HBV – Rezidivrate etwa 5–10 %, – HCV – Rezidivrate 100 % mit akzelerierten Verläufen in 30–40 %, – HCC – Rezidivrate etwa 20–25 % nach 5 Jahren
chronische Niereninsuffizienz (Def: GFR < 30 mL/min, Dialysepflichtigkeit, Nierentransplantation)	kumulative 5-Jahresinzidenz etwa 24 %
De-novo-Diabetes-mellitus	Inzidenz bis zu 26 %
Adipositas	Inzidenz bis zu 50 % nach LTx
kardiovaskuläre Komplikationen	Mortalitätsursache nach LTx in etwa 10 %
Ischemic type biliary lesions (ITBL) – chronische, nicht ischämiebedingte Gallengangsschäden mit meist multiplen Strikturen	Inzidenz bis zu 20 %
Malignomentwicklung	Verdoppelung des Risikos gegenüber der Normalbevölkerung; Mortalitätsursache nach LTx bei etwa 22 % der Patienten

CMV, Zytomegalie-Virus; HBV, Hepatitis-B-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus; HCC, hepatozelluläres Karzinom;  
LTx, Lebertransplantation; GFR, glomeruläre Filtrationsrate

## 1.6 Gallengangskomplikationen

Trotz verbesserter chirurgischer und medizinischer Versorgung sind Gallengangskomplikationen nach wie vor eine der Hauptursachen für eine erhöhte Morbidität, manchmal für Transplantatverluste und in schweren Fällen für eine erhöhte Mortalität (25). Sie sind mit einer Inzidenz von etwa 10% bis 40% und einer Sterblichkeitsrate von 8% bis 15% assoziiert (23).

Technisch-chirurgische Probleme, Leberarterienthrombose, verlängerte warme oder kalte Ischämie oder vorbestehende CMV-Infektion können biliäre Komplikationen verursachen (18,26).

Zu den Komplikationen der Gallenwege nach einer LTx gehören u.a. Anastomosenstenosen, Ischämie-artige Gallengangsveränderungen (ITBL), Leckagen, Steine, Sludge, Casts, Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (SOD), Biliome und Hämobilie.

Meistens treten sie in Form von Gallengangsstenosen oder Leckagen auf (23,27).

Tabelle 2. Biliäre Komplikationen nach LTx (28).

Biliary complication	Risk factor	Incidence after liver transplantation
Anastomotic stricture	Ischemia, reperfusion injury, duct-to-duct anastomosis, and type of transplant	6–12%
Non-anastomotic stricture	Hepatic artery thrombosis, cold ischemia time	0.5–10%
Biloma	Hepatic artery ischemia, bile duct necrosis, ruptured bile duct	2.6–11.5%
Bile leak	Anastomosis type, PTC tube tract, excessive use of electrocautery, cut of liver intraoperatively	8%
Stones, sludge, clots	Stricture, ischemia, infections	5%
Biliary cast syndrome	Hepatic artery stenosis and stricture	2.5–3%
Hemobilia	PTC or biopsy	1%
Mucocele	Presence of mucous cells in cystic duct remnant	Rare

Abbreviation: PTC, percutaneous transhepatic cholangiography.

Neben der Lebenserwartung beeinträchtigen diese Komplikationen die Lebensqualität von Patienten\*innen mit LTx, da sie zu wiederholten Operationen, Krankenhausaufenthalten, erhöhten Kosten sowie emotionaler Belastung führen (26).

Gallengangstenosen sind eine häufige Komplikation sowohl bei der LTx mit Leberlebenspende (LDLT) als auch bei der OLT mit einem postmortal gespendeten Vollorgan (DDLT). Bei der LDLT treten häufiger Stenosen als bei LTx mit DDLT auf (22).

Eine Gallengangstenose kann Monate bis Jahre nach einer LTx auftreten (22).

Früh nach LTx auftretende Stenosen sind oft auf chirurgische und ischämische Ursachen zurückzuführen, während sich spätere Stenosen vor allem aufgrund immunologischer Ursachen oder Problemen mit der Heilung und auf dem Boden einer Fibrose entwickeln (22-23).

Zu den häufigsten Faktoren, die zur Bildung einer Stenose beitragen, gehören die chirurgische Rekonstruktionstechnik, zum Beispiel Duct-to-duct Anastomose vs. CJ, die Verwendung einer T-Drainage oder die Entwicklung einer Leberarterienthrombose (22-23,26-27).

Gallengangstenosen lassen sich je nach Lage in Anastomosenstenosen (AnS) und Nicht-anastomotische Gallengangstenosen (NAnS) unterteilen (26). 80% aller Stenosen entfallen auf AnS und etwa 20% auf NAnS (28).

AnS werden definiert als eine segmentale oder fokale Verengung um eine biliäre Anastomose. Sie treten in der Regel innerhalb des ersten Jahres auf und sind einzeln, kürzer und häufiger als NAnS (22).

Die Entwicklung einer AnS hängt von mehreren Faktoren ab, wie unzureichende Schleimhaut, lokale Ischämie, Ödeme sowie Fibrose an der anastomotischen Stelle. AnS werden hauptsächlich durch die Operationstechnik und lokale Ischämie verursacht, die zu einer fibrotischen Vernarbung der Anastomose führt (23,27-28).

Die meisten AnS werden endoskopisch mit einem Dilatations- und/oder Stenting-Verfahren behandelt. Manchmal ist eine chirurgische Revision oder eine Umstellung auf eine Roux-Y-hepatico-jejunostomie erforderlich (23).

Die Früherkennung von Stenosen korreliert mit einem kürzeren Behandlungsbedarf. Später auftretende Stenosen erfordern eine längere Behandlungsdauer (28).

AnS, die innerhalb von 3 Monaten nach der LTx auftreten, haben eine bessere Prognose, während AnS, die 12 Monaten nach der LTx auftreten, eine längere Behandlungsdauer erfordern und eine Rezidivrate von 30-40% aufweisen (22,28).

NAnS ist definiert als ein oder mehrere fokale Bereiche der Verengung der Gallenwege proximal einer Gallenganganastomose (22). Sie können sowohl intrahepatisch als auch extrahepatisch lokalisiert sein (23). Diese Stenosen sind oft mehrfach, länger und treten seltener und früher auf als AnS (22,26).

Zu den Risikofaktoren für die NAnS gehören Leberarterienthrombosen, chronische Abstoßungsreaktionen, Blutgruppen-ABO-Inkompatibilität und die präoperative Diagnose einer PSC vor der LTx. Unabhängige Risikofaktoren für die Bildung einer NAnS sind eine AIH vor der LTx und verlängerte Ischämiezeiten (22,26).

NAnS sind oft therapieresistent und mit Langzeitfolgen verbunden. Therapeutische Optionen umfassen die endoskopische Dilatation oder ein Stenting, perkutane transhepatische Cholangio-Drainage (PTCD) oder chirurgische Resektion mit anschließender Hepaticojejunostomie. Aufgrund begrenzter therapeutischer Optionen und Therapieresistenzen sterben bis zu 50% der Patienten\*innen mit NAnS oder benötigen eine Re-LTx (23).

Stenosen oberhalb der Anastomose, die den Spender-Ductus hepaticus oder den Hilus betreffen, können zwar gute endoskopische Ergebnisse erzielen, aber die Erfolgschancen sind viel geringer. Bei komplexen intrahepatischen Stenosen bleibt nur eine Re-LTx als letzte therapeutische Option (27).

## 1.7 Diagnostik der Gallengangsstenose

Gallengangsstenosen werden häufig bei asymptomatischen Lebertransplantationspatienten\*innen diagnostiziert, die laborchemisch erhöhte Cholestase-Parameter aufweisen.

Entscheidend ist die Bestimmung des Bilirubins, der alkalischen Phosphatase (AP), der Gammaglutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) und der Transaminasen (GPT, GOT).

Bei diesen Patienten\*innen können u.a. eines oder mehrere der folgenden Symptome auftreten: Fieber, Ikterus, rechtsseitige Oberbauchschmerzen und Pruritus (28-29).

Die erste diagnostische Methode ist die Bestimmung der Leberwerte und die sonographische Bildgebung der Leber mit Doppler-Beurteilung der Lebergefäße zur Bestimmung der Gefäßperfusion (26,28).

Eine Gallengangsstenose kann selten durch eine Leberarterienthrombose verursacht werden. Da es sich bei einer Leberarterienthrombose um eine Notfallsituation handelt, die häufig zu einem Transplantatversagen führt, ist der sonographische Nachweis einer Thrombose sinnvoll. Bei der Diagnostik einer Leberarterienthrombose hat die Sonographie eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 99% (28).

Eine Erweiterung der Gallengänge im Ultraschall ist ein typisches Zeichen für eine Gallengangsstenose. Allerdings hat die Sonographie eine geringe Sensitivität und Spezifität, die bei Patienten\*innen mit LTx zwischen 38% und 66% liegen (29).

Bei nicht erweiterten Gallengängen sollte bei klinischem Verdacht auf eine Gallengangsstenosen auf eine weiterführende Diagnostik nicht verzichtet werden (28-29). Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Magnetresonanztomographie (MRCP) sind weitere nicht-invasive diagnostische Verfahren (29-30).

Eine CT wird durchgeführt, um nicht biliäre Komplikationen oder Flüssigkeitsansammlungen (z.B. im Falle einer Leckage) zu identifizieren, da sie eine geringere Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose einer Gallengangsstenose aufweist. Die Verwendung eines Kontrastmittels ermöglicht die Beurteilung der Anatomie der Gallenwege, ist jedoch mit einem erhöhten Risiko für allergische Reaktionen verbunden und daher nur eingeschränkt anwendbar (29-30).

Die MRT mit MRCP hat sich als zuverlässiges, nicht-invasives Screeningverfahren bei Verdacht auf Gallengangsstenosen etabliert (26,29).

Bei multimorbiden Patienten\*innen mit erhöhtem Eingriffsrisiko oder bei Patienten\*innen mit komplexer Anatomie, bei denen eine endoskopische und/oder perkutan transhepatische Gallengangsdarstellung nicht möglich ist, ist die MRCP eine gute Alternative zur Diagnostik einer Gallengangsstenose (22,26,28-30).

Die MRCP hat eine hohe Sensitivität (94%-96%) und Spezifität (94%-95%) (22,28-29). Aufgrund des hohen negativen Vorhersagewerts der MRCP kann bei Patienten\*innen mit einem geringem/mittlerem Risiko eine Gallengangsstenose ausgeschlossen und somit ein unnötiger invasiver Eingriff vermieden werden (29).

Zu den Nachteilen der MRCP gehören die fehlende Möglichkeit einer sofortigen Behandlung, die eingeschränkte Verfügbarkeit, die hohen Kosten und falsch-positive Ergebnisse für Gallengangsstenosen sowie eine geringe Sensitivität bei dem Nachweis von Leckagen, Sludge oder kleinen Steinen (<5mm) (26,28-30).

Die ERCP ist der Goldstandard für die Diagnose und Behandlung der Gallengangsstenosen. Im Vergleich zur PTCD ist sie weniger invasiv, effektiver und mit deutlich niedrigeren Komplikationsraten verbunden. Eine PTCD wird hauptsächlich bei Patienten\*innen mit Roux-Y-Hepaticojejunostomie oder CJ durchgeführt oder wenn eine ERCP nicht möglich ist oder nicht erfolgreich durchgeführt werden kann (26).

Zusammenfassend kann die MRCP eine Alternative zur potenziell komplizierten ERCP/PTCD zur Diagnose einer vermuteten Gallengangsstenose darstellen. Bei einer behandlungsbedürftigen Stenose ist die ERCP das Verfahren der Wahl. Die PTCD ist eine alternative Behandlungsoption für endoskopisch nicht zugängliche Gallengänge.

## 1.8 Historische Entwicklung der ERCP

Die ERCP kombiniert die Endoskopie und das Röntgen. Das Gallengangssystem und der Pankreasgang werden durch die direkte Kanülierung der Papilla Vateri und mit Hilfe von Röntgenkontrastmittel und einem speziellen Endoskop mit einer Seitblickoptik dargestellt (31).

Seit der ersten von McCune im Jahre 1968 durchgeführten retrograden Kanülierung der Papilla Vateri wurden entscheidende Fortschritte bei der Beurteilung der Papille, des Pankreasgangsystems und des hepatobiliären Gangsystems erzielt (32). Aufgrund der Entwicklung serienreifer Duodenoskope von den japanischen Firmen Olympus und Machida waren die japanischen Gastroenterologen, unter ihnen, Oi, Koza, Hara und andere, die ersten, welche die retrograde Cholangiographie als Routinemethode durchführten (33). Seitdem spielt die ERCP bei den Diagnosen und bei der Behandlung von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und der Gallenwege eine zentrale Rolle.

Eine weltweit etablierte endoskopische Behandlungsmöglichkeit für zahlreiche Erkrankungen des Gallen- und des Pankreasgangs ist die endoskopische Papillotomie (EPT). Sie dient der Entfernung von Steinen, zur Erweiterung von Stenosen oder der palliativen Behandlung von Tumoren (34). Die erste EPT erfolgte im Juni 1973 von Demling und Classen in Deutschland sowie Kawai in Japan (35-37).

Zur Minimierung von prozedurbedingten Komplikationen, wie das Auftreten einer Pankreatitis, Perforation, Blutung, Cholangitis, Papillenstenose und Tod, wurde als Alternative zur EPT von Staritz et al. im Jahre 1983 die endoskopische Ballondilatation vorgeschlagen (38).

Durch die Entwicklung festerer und flexiblerer Miniskopen, die auch einen Biopsiekanal haben, wurde die direkte endoskopische Spiegelung der extra- und intrahepatischen Gallenwege sowie des Pankreasgangs ermöglicht. Zudem wird die Cholangioskopie ergänzend zu anderen bildgebenden Verfahren wie Ultraschall, ERCP, PTC, CT und MRT sowie MRCP eingesetzt. Die direkte endoskopische Inspektion der Gallenwege und des Pankreasgangs erlaubt die Erkennung unerwarteter Abnormitäten, die Gewebegewinnung unter endoskopischer Kontrolle und eventuell gezielte Therapien innerhalb der Gallenwege (39).

Im Laufe der Zeit entstanden weitere Interventionsmöglichkeiten, wie Stent-Implantation, Entfernung von Steinen, Lithotripsie und Entnahme von Zytologie- und Biopsiematerial sowie die Anlage von nasobiliären Sonden (39).

Die endoskopische Stentimplantation stellt eine effektive Alternative zum chirurgischen Eingriff bei Gallengangsstenosen dar (40).

Fortschritte in der endoskopischen Therapie und der interventionellen Radiologie verringern den Bedarf an chirurgischen Reparaturen oder Re-LTx, die eine viel höhere Morbidität und Mortalität aufweisen (22). Derzeit ist die endoskopische Therapie die bevorzugte Behandlungsoption bei Gallengangsstenosen (26).

### **1.9 Therapeutisches Management der Gallengangsstenose**

Aufgrund ihrer potenziell schwerwiegenden Konsequenzen, einschließlich einer biliären Leberzirrhose, stellen benigne Gallengangsstenosen eine erhebliche diagnostische und therapeutische Herausforderung dar (18,41).

Die Behandlung von Gallengangsstenosen nach LTx kann in drei therapeutische Strategien unterteilt werden:

1. Endoskopische Therapie (ERCP)
2. Perkutane Therapie (PTC)
3. Operative Therapie, einschließlich Re-LTx.

Eine Re-LTx zur Behandlung einer Gallengangsstenose ist selten und wird in weniger als 1% der Fälle durchgeführt (22).

Die endoskopische Therapie ist derzeit die bevorzugte Behandlung der Gallengangsstenosen nach einer LTx. Im Vergleich zur perkutanen oder chirurgischen Therapie sind die Komplikationen einer ERCP relativ gering (22).

Das Prinzip der endoskopischen Behandlung besteht in der initialen Sondierung des Gallengangs mittels eines Führungsdrahtes, der Darstellung der Gallenwege und der Identifizierung der Stenose und der nachfolgenden Bougierung und/oder Dilatation der Stenosen mit anschließender Implantation einer oder mehrerer Drainagen (26,28,42). Nach der ersten endoskopischen Sitzung wird eine ERCP für einen Stent-Wechsel im Abstand von zwei bis drei Monaten geplant. Bei einer Cholangitis oder einer laborchemischen Verschlechterung der Leberfunktion wird die ERCP früher durchgeführt (26).

Die Ballondilatation alleine ohne Stentplatzierung ermöglicht eine unkomplizierte und wenig invasive Behandlung von Stenosen. Sie kann aber nicht ein Wiederauftreten von Stenosen innerhalb eines kurzen Zeitraums verhindern (22).

Die Ballondilatation ohne Stent-Implantation ist nur in etwa 40% der Fälle erfolgreich. Jedoch scheint die Ballondilatation mit zusätzlicher Stent-Einlage bei 75% der Patienten\*innen mit anastomotischen Stenosen erfolgreicher zu sein. Die Ballondilatation mit mehrfacher Stent-Platzierung ist zum Standard der Versorgung der benignen postoperativen Stenosen geworden (22).

Obwohl diese Behandlungsoption in der Regel eine Behandlungsdauer von 6 bis 12 Monaten erfordert, ist die endoskopische Behandlung in der Regel gut verträglich (22).

Stenosen, die später als 6 Monate nach der LTx auftreten, erfordern in der Regel mehrere ERCP-Sitzungen und mehr Stent-Implantationen als Stenosen, die innerhalb von 6 Monaten nach der Operation auftreten (22).

Die Endoprothesen werden in der Regel alle 3 Monate ersetzt, um Komplikationen wie Verstopfung, Cholangitis oder Steinbildung zu vermeiden (26,28). Arbeiten zeigten Erfolgsraten von 80% bis 90%. Die hohen Erfolgsraten bei der Behandlung von Gallengangsstenosen sind auf Verbesserungen der endoskopischen Techniken zurückzuführen (22).

Re-ERC-Eingriffe bergen ein geringeres Komplikationsrisiko als Erstuntersuchungen, einschließlich Pankreatitis und Perforation. Die Komplikationsrate liegt bei Erstuntersuchungen bei 2% bis 6% und ist deutlich geringer als die Risiken einer operativen Therapie oder einer Re-LTx (22).

Die Einlage eines (Single-Stenting) oder mehrerer Stents (Multi-Stenting) dient zur Verkürzung der Behandlungsdauer und zur dauerhaften Gangerweiterung (22).

Vollbeschichtete selbst-expandierende Metallstents (FCSEMS) werden zur Behandlung hartnäckiger Strikturen eingesetzt. Der Hauptvorteil von FCSEMS ist ihr großes Kaliber und eine längere Durchlaufzeit, wodurch sie länger an Ort und Stelle bleiben als Kunststoff-Stents, wodurch der Bedarf an seriellen Dilatationen und Stent-Platzierungen reduziert wird (22,43).

Bei der Behandlung gutartiger Gallengangsstenosen nach LTx ist die Verwendung von Metallstents durch Stent-Dislokationen, Verschluss und eine mögliche Entwicklung neuer Gallengangsstenosen proximal des Stents begrenzt (22,43).

Wenn eine endoskopische Behandlung der Stenose nicht möglich ist, wird eine perkutane Therapie durchgeführt. Eine Therapie mittels PTCD ist möglich bei komplexer oder enger Stenose sowie bei einer Roux-Y-Anastomose, die den Zugang zum Gallengang endoskopisch verhindert. Trotz Erfolgsraten von 40% bis 85% bleibt die perkutane Therapie aufgrund der Invasivität und der möglichen Komplikationen von Leckagen, Blutungen und Infektionen eine Zweitlinientherapie. Das Vorhandensein eines externen perkutanen Katheters kann für Patienten\*innen während der Behandlung ebenfalls problematisch sein (22).

Bei Gründen gegen eine endoskopische oder perkutane Therapie kann eine chirurgische Behandlung der Gallengangsstenose erwogen werden. Eine Re-LTx ist die letzte Behandlungsoption nach Versagen aller anderen Behandlungsoptionen (22).

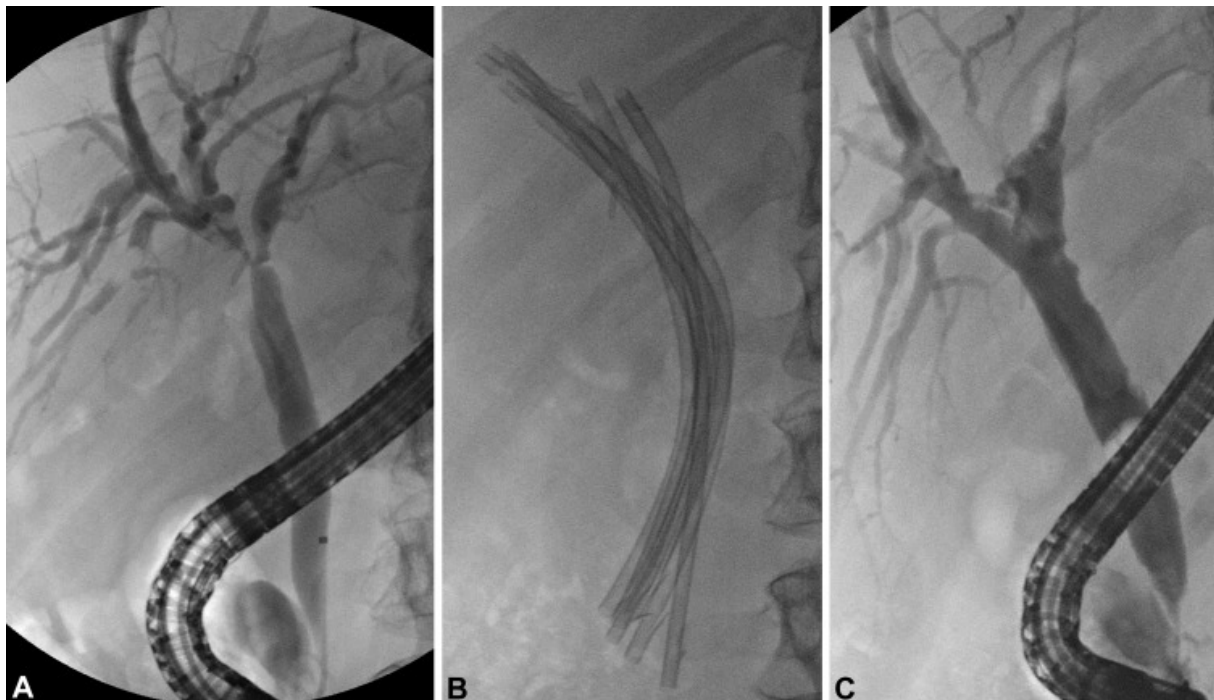


Abbildung 4. Cholangiogramm einer Gallengangsstenose nach OLT (a) vor der Multistenting-Behandlung (b) mit Multistenting und (c) das Ergebnis nach Multistenting (44).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Design der Arbeit**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, die an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde. Die relevanten Daten wurden in Microsoft Excel zusammengefasst und in SPSS ausgewertet.

### **2.2 Datenerhebung**

Alle vertraulichen Daten wie Name, Anschrift und Geburtsdatum wurden aus den Patientenakten entnommen. Zusätzlich wurden der Zeitpunkt und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes während und nach der LTx erfasst. Alle so erhobenen Daten wurden aus Datenschutzgründen pseudonymisiert und digital verschlüsselt.

Die Art der Gallengangsstenose, deren genaue Lokalisation, die jeweiligen Zeitpunkte der ersten endoskopischen Therapie und des routinemäßig durchgeführten Wechsels der Endoprothesen konnten durch eine intensive Nachbeobachtung der Patientenakten sowie der endoskopischen Befunde erfasst werden. Darüber hinaus wurden die Befunde genutzt, um die verschiedenen weiteren Maßnahmen während der endoskopischen Therapie zu analysieren. Dazu gehörten die Durchführung einer Papillotomie, die Dilatation und/oder Bougierung der Gallengangsstenose, die Größe, Art und Anzahl der eingesetzten Endoprothesen sowie die Erfassung von Komplikationen während oder nach dem endoskopischen Eingriff.

Die Laborwerte vor Stenteinlage und -wechsel, wie das Gesamt-Bilirubin, die AP, die  $\gamma$ -GT, die GOT und GPT sowie die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenzahl wurden gesammelt.

Mithilfe dieses Vorgehens konnten alle benötigten Daten in Microsoft Excel zusammengetragen werden.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Alter der Empfängerinnen und Empfänger
- Geschlecht der Empfängerinnen und Empfänger
- Indikation zur LTx
- Zeitraum zwischen LTx bis zum Auftreten von Stenosen
- Anzahl von ERCPs pro Patient\*in
- Lokalisation der Gallengangsstenose

- Grad der Gallengangsstenose
- Stenttyp
- Ballondilatation / Bougierung
- Größe, Art und Anzahl der implantierten Stents
- Rezidiv der Gallengangsstenosen
- Stentverschluss bzw. Stent-Dislokation
- Behandlungsdauer
- Komplikationen nach ERCP
- Laborwerte

### **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer benignen Gallengangsstenose nach einer OLT und eine anschließende endoskopische Therapie der Gallengangsstenosen mittels Implantation einer oder mehrerer Endoprothesen.

Ausschlusskriterien war eine primär chirurgische Versorgung der Gallengangsstenose.

Insgesamt erfüllten 142 Patienten\*innen diese Kriterien und konnten daher in dieser Arbeit weiter analysiert werden.

### **2.4 Definition der Gallengangsstenose**

Eine Gallengangsstenose ist eine mittels ERCP röntgenologisch nachweisbare Verengung der Gallenwege mit vermindertem Kontrastmittelabfluss in das Duodenum oder Jejunum.

### **2.5 Patientenkohorte**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Patientinnen und Patienten, welche sich im Zeitraum von 2000 bis 2018 einer endoskopischen Intervention zur Behandlung einer Gallengangsstenose unterzogen haben, retrospektiv erfasst. Aus diesem Kollektiv wurden 142 Patienten\*innen, die nach einer OLT an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz eine benigne Gallengangsstenose entwickelten und mit einer Stent-Implantation behandelt wurden, erfasst und in der vorliegenden Arbeit analysiert.

Die Ergebnisse der Auswertung aller endoskopischen Befunde und Patientenakten bildeten die Grundlage für die Einteilung der Patienten\*innen in verschiedene Untergruppen. Abhängig

von der Art des Stents, der zur Behandlung der Gallengangsstenose verwendet wurde, können die Patienten\*innen in die folgenden Gruppen eingeteilt werden:

- I) Single-Stenting
- II) Multi-Stenting
- III) Metallstents

Die drei Hauptgruppen, bestehend aus Patienten\*innen mit Single-Stent-Therapie (n=90), Multing-Stenting (n=42) und Metallstents (n=9) wurden weiter in „Primärerfolg“ und „Sekundärerfolg“ unterteilt.

Als primärer Erfolg wurde eine endoskopische Therapie definiert, bei der beim ersten Stentauslassversuch langfristig keine interventionsbedürftige Restenose auftrat.

Als sekundärer Erfolg wurde eine endoskopische Therapie definiert, bei der eine Stenttherapie im zweiten Stentauslassversuch nach einer Restenose erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

## **2.6 Statistische Analysen**

Alle ausgewerteten Daten wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Kontinuierliche Variablen wurden durch den Median und seine Bereiche ausgedrückt. Um festzustellen, ob es signifikante Unterschiede im Therapieerfolg zwischen den beiden verschiedenen Patientengruppen gab, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Es folgte ein Fisher-Exakt-Test, bei dem zwei Patientengruppen miteinander verglichen wurden. Signifikante Abweichungen der Ergebnisse konnten so den einzelnen Gruppen genau zugeordnet werden. Jeder angegebene p-Wert ist zweiseitig und bezieht sich auf ein Signifikanzniveau von 0,05. Das Programm „SPSS Statistics“ wurde für den globalen Chi-Quadrat-Test, den Fisher-Exakt-Test und für die Berechnung der 95-Prozent-Konfidenzintervalle verwendet. Die Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Patientenkohorte**

In der vorliegenden Arbeit wurde die endoskopische Therapie bei 142 Patienten\*innen mit benigner Gallengangsstenose nach einer OLT untersucht, von denen nur 9 mit Metallstents behandelt wurden und bei einem unbekannt war, welcher Stent verwendet wurde. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten\*innen, die mit Metallstents behandelt wurden, wurden diese nicht in die statistische Auswertung einbezogen. Daher wurden nur 132 von 142 Patienten\*innen statistisch ausgewertet.

##### **3.1.1 Patientencharakteristika**

Die analysierten Patienten\*innen hatten vor der initialen endoskopischen Therapie folgende Charakteristika: Bilirubin mit Median 3,52mg/dl (Range von 0,38 bis 21,95 mg/dl), AP mit Median 263,5 U/L (Range von 20 bis 1462 U/L),  $\gamma$ -GT mit Median 309 U/L (Range von 48 bis 2115 U/L) und Leukozytenzahl  $5,4 \times 10^3 /\mu\text{l}$  (Range von 2,22 bis  $23 \times 10^3 /\mu\text{l}$ ).

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Patienten\*innen vor der endoskopischen Behandlung und die anfänglichen laborchemischen Werte der Patienten\*innen vor der endoskopischen Behandlung.

Tabelle 3. Patientencharakteristika (alle Patienten\*innen und der beiden Gruppen Single-Plastikstent/Multistent im Vergleich).

		Alle Patienten*innen	Singlestent	Multistent	p-Werte
Geschlecht	weiblich	33 (25%)	25 (27,8%)	8 (19%)	0,39
	männlich	99 (75%)	65 (72,2%)	34 (81%)	0,39
Alter	LTx	57 (16-69)	57 (16-69)	56,50 (23-69)	0,11
Laborchemische Parameter	Bilirubin [mg/dl]	3,52 (0,38-21,95)	2,71 (0,5- 21,95)	1,36 (0,36- 12,44)	0,419
	AP [U/L]	263,5 (20-1462)	225,5 (20-1462)	337 (121-1194)	0,807
	γ-GT [U/L]	309 (48-2115)	288 (48-2115)	416,5 (58-1303)	0,833
	GOT [U/L]	33 (10-618)	35,5 (10-149)	30 (12 - 618)	0,633
	GPT [U/L]	49 (11-367)	29,5 (11-129)	51 (17 - 367)	0,208
	Leukozyten [x10 <sup>3</sup> /μl]	5,4 (2,22-23)	5,45 (2,22-23)	5,1 (2,92-9,56)	0,552
	CRP [mg/dl]	24 (2,5-132)	23 (2,5-89)	25 (6,3-132)	0,332
<b>Häufigste Indikationen</b>	Alkoholtoxische Leberzirrhose	44,70% n=59 von 132	42,22% n=38 von 90	50% n= 21 von 42	0,46
	HCC	18,94% n=25 von 132	21,11% n=19 von 90	14,29% n= 6 von 90	0,48
	Hepatitis C assoziierte Zirrhose	20,45% n=27 von 132	18,89% n=17 von 90	23,81% n=10 von 42	0,50

	Hepatitis B assoziierte Zirrhose	13,64% n=18 von 132	13,33% n=12 von 90	14,29% n=6 von 42	0,54
Auftreten der Gallengangs stenose (in Monaten)		3 (0 -118) Mittelwert: 15,49 Monate	2 (1-118) Mittelwert: 14,97 Monate	4 (0-111) Mittelwert: 16,61 Monate	0,21
	<b>Anhand des Grades der Stenose</b>				
	geringgradig	1 (1-118) Mittelwert: 21,82 Monate n=12 von 132 (9,09%)	1,5 (1-118) Mittelwert: 21 Monate n= 6 von 90 (6,7%)	1 (1-111) Mittelwert: 22,8 Monate n=6 von 42 (14,3%)	0,567
	mittelgradig	2 (1-108) Mittelwert: 13,65 Monate n=40 von 132 (30,30%)	1 (1-108) Mittelwert: 13,50 Monate n=29 von 90 (32,2%)	3 (1-48) Mittelwert: 14,05 Monate n=11 von 42 (26,2%)	0,31
	hochgradig	4 (0-111) Mittelwert: 15,36 Monate n=40 von 132 (30,30%)	3 (1-61) Mittelwert: 10,93 Monate n= 22 von 90 (24,4%)	4 (0-111) Mittelwert: 20,54 Monate n=18 von 42 (42,9%)	0,104
	filiform	4 (1-108) Mittelwert: 14,53 Monate	4,5 (1-108) Mittelwert: 19,30 Monate	4 (1-11) Mittelwert: 5 Monate	0,464

		n=15 von 132 (11,36%)	n=10 von 90 (11,1%)	n=5 von 42 (11,9%)	
	<b>Anhand der Art der Stenose</b>				
	AnS	2,5 (0-118) Mittelwert: 18,14 Monate n=75 von 132 (56,8%)	2 (1-118) Mittelwert: 18,37 Monate n=52 von 75 (69,3%)	4 (0-111) Mittelwert: 17,67 Monate n=23 von 75 (30,7%)	0,358
	NAnS	3 (1-118) Mittelwert: 13,3 Monate n= 57 von 132 (43,2%)	2 (1-118) Mittelwert: 12,34 Monate n=38 von 57 (66,7%)	4 (1-111) Mittelwert: 15,64 Monate n= 19 von 57 (33,3%)	0,526
Stenosentyp	NAnS	57 von 132 (43,2%)	38 von 57 (66,7%)	19 von 57 (33,3%)	0,85
	AnS	75 von 132 (56,8%)	52 von 75 (69,3%)	23 von 75 (30,7%)	0,85
Grad der Stenose					0,11
	geringgradig	n=12 von 132 (9,1%)	n= 6 von 90 (6,7%)	n=6 von 42 (14,3%)	0,196
	mittelgradig	n=40 von 132 (30,3%)	n=29 von 90 (32,2%)	n=11 von 42 (26,2%)	0,546
	hochgradig	n=40 von 132 (20,3%)	n= 22 von 90 (24,4%)	n=18 von 42 (42,9%)	<b>0,042</b>
	filliform	n=15 von 132 (11,4%)	n=10 von 90 (11,1%)	n=5 von 42 (11,9)	0,552
	Keine Angabe	n=25 von 132 (18,9%)	n=23 von 90 (25,6%)	n=2 von 42 (4,8%)	

Stentgröße	10 Fr	n=121 von 132 (91,7%)	n=83 von 90 (92,2%)	n=38 von 42 (90,5%)	0,74
	> 10 Fr Stent	n=11 von 132 (8,3%)	n= 7 von 90 (7,8%)	n=4 von 42 (9,5%)	0,743
Ballondilatation		n=101 von 132 (76,5%)	n=62 von 90 (68,9%)	n=39 von 42 (92,9%)	<b>0,002</b>
CMV-Infektion		n= 18 von 132 (13,6%)	n=9 von 90 (10%)	n=9 von 42 (21,4%)	0,10
Abstoßungsreaktion		n=16 von 132 (12,1%)	n= 10 von 90 (11,1%)	n= 6 von 42 (14,3%)	0,58
Thrombose der V. portae		n=4 von 132 (3,0%)	n= 3 von 90 (3,3%)	n=1 von 42 (2,4%)	0,62
PSC		n=4 von 132 (3,0%)	n=3 von 90 (3,3%)	n=1 von 42 (2,4%)	0,62

Die Daten sind als Median und Range dargestellt

### 3.2 Geschlechterverteilung der Empfängerinnen und Empfänger

Der Anteil der Männer am Gesamtkollektiv betrug 75% (99 von 132) und der Anteil der Frauen 25% (33 von 132). Das Durchschnittsalter der Empfänger\*innen betrug 54,83 Jahre, mit einem Minimum von 16 Jahren und einem Maximum von 69 Jahren, das mediane Alter der Empfängerinnen und Empfänger betrug 57 Jahre. Nur ein Patient war jünger als 18 Jahre. Der 16-jährige Junge litt an einer polyzystischen Leberkrankheit.

### 3.3 Indikationen zur Lebertransplantation

Die häufigste Indikation zur LTx an der Universitätsmedizin Mainz waren die alkoholtoxische Leberzirrhose (ALD) (n=59, 44,70%), gefolgt von der Hepatitis C- Virus- assoziierten Zirrhose (n=27, 20,45%) und dem HCC (n=25, 18,94%). Bei 18 von 132 Patienten\*innen (13,64%) war eine Hepatitis-B-Infektion die Indikation zur LTx.

Die Diagnosen bzw. die Indikationen zur LTx sind in Abbildung 5 dargestellt.

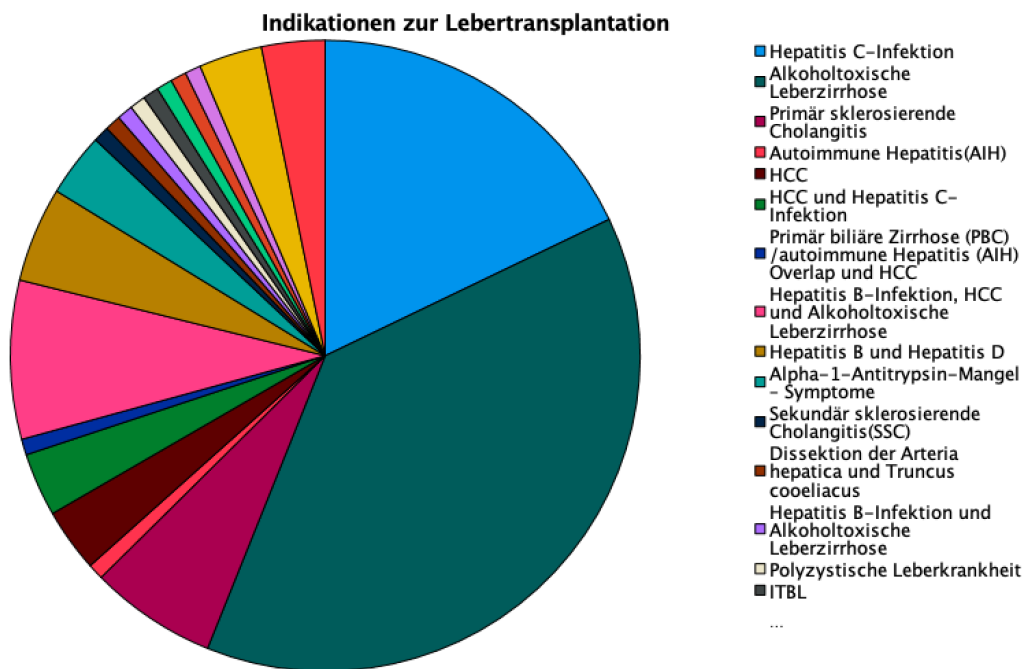


Abbildung 5. Indikationen zur Lebertransplantation.

Hepatitis C-Infektion (n=22 von 132 (16,7%)), Alkoholtoxischer Leberschaden (n=47 von 132 (35,6%)), PSC (n= 8 von 132 (6,1%)), Autoimmune Hepatitis (n=1 von 132 (0,8%)), HCC (n=4 von 132 (3,0%)), HCC und Hepatitis C-Infektion (n=4 von 132 (3,0%)), Primäre biliäre Zirrhose/Autoimmune Hepatitis Overlap und HCC (n=1 von 132 (0,8%)), Hepatitis B Infektion, HCC und äthyltoxischer Kopathogenese (n=10 von 132 (7,6%)), Hepatitis B- und Hepatitis D Infektion (n=6 von 132 (4,5%)), Alpha-1-Antitrypsin Mangel (n=4 von 132 (3,0%)), SSC (n=1 von 132 (0,8%)), Dissektion der A. hepatica und Truncus coeliacus (n=1 von 132 (0,8%)), Hepatitis B Infektion und alkoholtoxischer Leberschaden (n=1 von 132 (0,8%)), polyzystische Leberkrankheit (n=1 von 132 (0,8%)), ITBL (n=1 von 132 (0,8%)), Budd-Chiari-Syndrom (n=1 von 132 (0,8%)), HCC, Hepatitis B- und C Infektion (n=1 von 132 (0,8%)), HCC und Alkoholtoxischer Leberschaden (n=1 von 132 (0,8%)), PBC (n=4 von 132 (3,0%)), HCC und kryptogene Zirrhose (n=4 von 132 (3,0%)).

### **3.4 Zeitraum zwischen der LTx und dem Auftreten der Gallengangsstenose**

Der Zeitraum von der LTx bis zum Auftreten einer behandlungsbedürftigen Gallengangsstenose wurde in der Tabelle 3 dargestellt, aufgeteilt nach Stenosegrad und Stenoseort.

Die mediane Zeit zwischen der LTx und dem Auftreten der Gallengangsstenose betrug 3 Monate (Range 0-118).

#### **3.4.1 Anhand des Stenosegrads**

Mittelgradige Stenosen fanden sich in 30,3% (40 von 132) der Fälle, 40 von 132 (30,3%) der Stenosen waren hochgradig, 15 von 132 (11,36%) der Stenosen waren filliform und 12 von 132 (9,09%) der Stenosen waren geringgradig. Bei 25 Stenosen lagen keine Angabe zum Grad vor. Die mediane Zeit betrug 1,0 Monat (Range von 1 bis 118) in der Gruppe mit geringgradigen Gallengangsstenosen, 2 Monate (Range von 1 bis 108) in der Gruppe mit mittelgradigen Stenosen, 4 Monate (Range von 0 bis 111) in der Gruppe mit hochgradigen Stenosen sowie 4 Monate (Range von 1 bis 108) in der Gruppe mit filiformen Stenosen.

#### **3.4.2 Anhand der Art der Stenose**

Der Anteil der AnS betrug 56,8% (75 von 132). Bei 57 der 132 Stenosen (43,2%) handelte es sich um NAnS. Die mediane Zeit betrug 2,5 Monate (Range von 0 bis 118) in der Gruppe mit AnS und 3 Monate (Range von 1 bis 118) in der Gruppe der NAnS.

### **3.5 Risikofaktoren für die frühe Entstehung einer Stenose**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine univariante Analyse durchgeführt, um verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten von Gallengangsstenosen zu analysieren.

Folgende Parameter wurden analysiert:

- Geschlecht der Empfängerin bzw. des Empfängers -
- Alter der Empfängerin bzw. des Empfängers
- Abstoßungsreaktion
- Thrombose der V. portae
- PSC-Rezidiv
- HCC als Indikation zur LTx
- Alkoholtoxischer Leberschaden als Indikation zur LTx

- Hepatitis als Indikation zur LTx

Die Zeit bis zum Auftreten einer postoperativen Gallengangsstenose nach LTx wurde als abhängige Variable definiert.

Tabelle 4. Risikofaktoren für die frühe Entstehung einer Stenose

Abhängige Variable: Die Zeit bis zum Auftreten einer postoperativen Gallengangsstenose nach LTx	Risikofaktoren		Signifikanz
	Geschlecht	99 von 132 (75%) Männer und 33 von 132 (25%) Frauen	0,992
	Alter (je älter die Patienten*innen sind, desto früher entsteht eine Stenose)	57 (16-69) Jahre	<b>0,025</b>
	Abstoßungsreaktion	n=16 von 132 (12,1%)	0,186
	Thrombose der V. portae	n=4 von 132 (3,0%)	0,322

	PSC	n=4 von 132 (3,0%)	0,66
	HCC	n=25 von 132 (18,94%)	0,474
	alkoholtoxische Leberzirrhose	n=59 von 132 (44,70%)	0,323
	Hepatitis C assoziierte Leberzirrhose	n=27 von 132 (20,45%)	0,80
	Hepatitis B assoziierte Leberzirrhose	n=18 von 132 (13,64%)	0,23

Signifikanz erreichte in dieser Analyse das Alter der Empfängerin bzw. des Empfängers ( $p < 0,025$ ).

### 3.6 Risikofaktoren für das Auftreten einer AnS vs. NAnS

Tabelle 5. Risikofaktoren für das Auftreten einer AnS vs. NAnS

Risikofaktoren für die Entwicklung einer AnS vs. einer NAnS	n=75 mit Entwicklung einer AnS vs. n=57 mit Entwicklung einer NAnS	Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht	54 von 75 Patienten*innen (72%) mit Entwicklung einer AnS waren Männer und 45 von 57 Patienten*innen (78,9%) mit Entwicklung einer NAnS waren Männer. 21 von 75 Patienten*innen (28%) mit Entwicklung einer AnS waren Frauen und 12 von 57 Patienten*innen (21,1%) mit Entwicklung einer NAnS waren Frauen	0,37
Alter	Alter mit Median 56 (16- 69) der Patienten*innen mit Entwicklung einer AnS vs. Alter mit Median 57 (21-69) der Patienten*innen mit einer NAnS	0,23
Abstoßungsreaktion	9 von 75 Patienten*innen (12%) mit Abstoßungsreaktion und Entwicklung einer AnS vs. 7 von 57 Patienten*innen (12,3%) mit Abstoßungsreaktion mit Entwicklung einer NAnS	0,96
Thrombose der V. portae	2 von 75 Patienten*innen (2,7%) mit Thrombose der V. Portae und Entwicklung einer AnS vs.	0,78

	2 von 57 Patienten*innen (3,5%) mit Thrombose der V.portae mit NAnS	
PSC	2 von 75 Patienten*innen (2,7%) mit PSC und Entwicklung einer AnS vs. 2 von 57 Patienten*innen (3,5%) mit PSC und NAnS	0,78
HCC	13 von 75 Patienten*innen (17,3%) mit HCC und Entwicklung einer AnS vs. 12 von 57 Patienten*innen (21,1%) mit HCC und NAnS	0,59
Alkoholtoxische Leberzirrhose	30 von 75 Patienten*innen (40%) mit alkoholtoxischer Leberzirrhose und Entwicklung einer AnS vs. 29 von 57 Patienten*innen (50,9%) mit alkoholtoxischer Leberzirrhose und NAnS	0,22
Hepatitis assoziierte Leberzirrhose	15 von 75 Patienten*innen (20%) mit Hepatitis C assoziierte Leberzirrhose und 8 von 57 Patienten*innen (10,7%) mit Hepatitis B assoziierte Leberzirrhose und Entwicklung einer AnS vs. 12 von 75 Patienten*innen (21,1%) mit Hepatitis C assoziierte Leberzirrhose und 10 von 57 Patienten*innen (17,5%) Hepatitis B assoziierte Leberzirrhose und Entwicklung von NAnS	0,88 (Hepatitis C assoziierte Leberzirrhose) 0,91 (Hepatitis B assoziierte Leberzirrhose)

Für das Auftreten von AnS oder NAnS erreichte kein Risikofaktor in dieser Analyse eine Signifikanz.

### **3.7 Erstlinientherapie zur endoskopischen Behandlung der Gallengangsstenose**

Die meisten Patienten\*innen wurden mit einem Singlestent als Erstlinientherapie behandelt, nämlich 90 von 132 (68,2%). Der Median lag bei 4 ERCPs pro Patient\*in (Range 1-19) ( $p=0,092$  vs. Multistenting). Eine Ballondilatation wurde bei 62 von 90 Patienten\*innen (68,9%) durchgeführt ( $p=0,02$  vs. Multistent). Die mediane Dauer der Therapie mit einem Single-Plastikstent betrug 3 Monate (Range 0-22) mit einem Mittelwert von 4,82 Monaten ( $p=0,302$  im Vergleich zum Multistenting). Ein Stent-Wechsel wurde im Durchschnitt alle 2,05 Monate durchgeführt ( $p=0,243$  vs. Multistenting). Ein Wiederauftreten der Gallengangsstenosen nach klinisch erfolgreicher endoskopischer Behandlung wurde bei 13 Patienten\*innen (14,4%) nach einem Median von 15 Monaten (Range 2-60) festgestellt. Der klinische Erfolg der Behandlung der Gallengangstenosen mit einem Singlestent als Erstlinientherapie ist mit einem p-Wert von  $< 0,001$  signifikant.

Die restlichen 42 von 132 Patienten\*innen (31,8%) wurden mittels Multistenting als Erstlinientherapie behandelt. Es gab mehr hochgradige Stenosen in der Gruppe der Multistenttherapie (42,9%) als in der Gruppe der Single-Plastikstents (24,4%) ( $p=0,042$ ). Es wurden im Median 9 ERCPs pro Patient\*in (Range 2-30) und im Median 2 Stents (Range 2-3) verwendet. Bei 39 von 42 Patienten\*innen (92,9%) wurde eine Ballondilatation durchgeführt. Die mediane Dauer der Multistenting-Therapie betrug 5 Monate (Range 1-26) mit einem Mittelwert von 8,16 Monaten. Ein Stent-Wechsel wurde im Durchschnitt nach 2,58 Monaten durchgeführt. Ein Rezidiv der Gallengangsstenose nach klinisch erfolgreicher endoskopischer Behandlung wurde bei 10 Patienten\*innen (23,8%) beobachtet, die mittels Multistenting behandelt wurden, und zwar im Median 6,5 Monate (Range 1-40) nach der Entfernung aller Stents.

Der klinische Erfolg der Behandlung der Gallengangsstenose mit einem Multistenting ist mit einem p-Wert von  $< 0,001$  signifikant.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den Behandlungserfolg der Stenose als Erstlinientherapie ( $p=0,221$ ).

Tabelle 6. Die beiden Gruppen Single-Plastikstent/Multistent im Vergleich bei Erstlinientherapie

		Singlestent	Multistent	p-Wert
Dauer der Behandlung der Gallengangsstenose (in Monaten)		3 (0-22) Mittelwert: 4,82 Monate	5 (1-26) Mittelwert: 8,16 Monate	0,302
Durchschnitt von Stentwechsel in Monaten		2,05	2,58	0,243
Ballondilatation		n=62 von 90 (68,9%)	n=39 von 42 (92,9%)	<b>0,02</b>
Primärer Erfolg bei Erstlinientherapie		77 von 90 (85,6%)	32 von 42 (76,2%)	0,221
Grad der Stenose zum Beginn der Therapie	Keine Angabe	23 von 90 (25,6%)	2 von 42 (4,8%)	
	niedriggradig	6 von 90 (6,7%)	6 von 42 (14,3%)	0,196
	mittelgradig	29 von 90 (32,2%)	11 von 42 (26,2%)	0,546
	großgradig	22 von 90 (24,4%)	18 von 42 (42,9%)	<b>0,042</b>
	filiform	10 von 90 (11,1%)	5 von 42 (11,9%)	0,552
Stenosegrad am Ende der Behandlung im Vergleich zum Beginn der Behandlung	Keine Angabe	25 von 90 (27,8%)	2 von 42 (4,8%)	
	kleiner	45 von 90 (50%)	30 von 42 (71,4%)	<b>0,024</b>
	gleich groß	18 von 90 (20%)	6 von 42 (14,3%)	0,478

	größer	2 von 90 (2,2%)	4 von 42 (9,5%)	0,081
--	--------	--------------------	--------------------	-------

Die Daten sind als Median und Range dargestellt

### 3.8 Zweitlinientherapie zur endoskopischen Behandlung der Gallengangsstenose

Als sekundärer Erfolg wurde eine endoskopische Therapie definiert, bei der eine Stenttherapie im zweiten Stentauslassversuch nach einer Restenose erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Insgesamt benötigten 23 Patienten\*innen (17,4%) eine erneute endoskopische Behandlung bei Rezidiv. Eine Zweitlinientherapie wurde bei 7 Patienten\*innen mit AnS und 16 Patienten\*innen mit NAnS durchgeführt. Eine erneute endoskopische Behandlung wurde bei 13 von 23 Patienten\*innen (56,5%) mit Singlestent durchgeführt. Davon hatten 3 Patienten\*innen (23,1%) initial eine höhergradige Stenose. Bei 12 von 13 Patienten\*innen (92,3%) wurde eine Ballondilatation durchgeführt ( $p=0,565$ ). Die mediane Dauer der Therapie mit einem Single-Plastikstent betrug 4,5 Monate (Range 0-28) mit einem Mittelwert von 7,74 Monaten.

Die Behandlung mit einem Single-Plastikstent war bei 9 von 13 Patienten\*innen (69,2%) klinisch erfolgreich. Bei den 4 Patienten\*innen, bei denen eine endoskopische Behandlung mit Stentimplantation nicht erfolgreich war, wurde eine Behandlung mit der PTCD durchgeführt. Ein chirurgischer Eingriff war bei keinem Patienten\*in erforderlich.

Ein klinischer Erfolg der Therapie mit einem Single-Plastikstent als Zweitlinientherapie war statistisch nicht signifikant ( $p=0,267$ ).

Die restlichen 10 der 23 Patienten\*innen (43,5%) erhielten eine Multistenting-Therapie. Alle Patienten\*innen unterzogen sich einer Ballondilatation. Davon hatten 3 Patienten\*innen (30%) initial eine höhergradige Stenose ( $p=0,537$ ). Die mediane Dauer der Multistent-Therapie betrug 4,5 Monate (Range 2-17) mit einem Mittelwert von 6,7 Monate.

Die Behandlung mittels Multistenting war bei 9 von 10 Patienten\*innen (90%) klinisch erfolgreich. Die Behandlung mit einer Multistenting Therapie als Zweitlinientherapie war statistisch signifikant mit  $p=0,021$ . Bei endoskopisch erfolgloser Stentbehandlung wurde 1 von 10 Patienten\*innen mit PTCD behandelt. Bei keinem Patienten\*in war ein chirurgischer Eingriff notwendig.

Es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den Behandlungserfolg der Stenose als Zweitlinientherapie (p=0,339).

Tabelle 7. Die beiden Gruppen Single-Plastikstent/Multistent im Vergleich bei Zweitlinientherapie

	Alle Patienten*innen n=23 von 132	Singlestent n=13 von 23	Multistent n=10 von 23	p-Wert
Zeitraum bis zur nächsten endoskopischen Behandlung nach vorheriger Behandlung der Stenose mit einer Stent-Therapie in Monaten		15 (2-60) Mittelwert: 21 Monate	6,50 (1-40) Mittelwert: 13,9 Monate	0,103
Dauer der Behandlung der Gallengangsstenose in Monaten		4,5 (0-28) Mittelwert: 7,74 Monate	4,5 (2-17) Mittelwert: 6,7 Monate	0,709
Ballondilatation		12 von 13 (92,3%)	10 von 10 (100%)	0,565
Patienten*innen mit initial höhergradigen Stenosen		3 von 13 Patienten*innen (23,1%)	3 von 10 Patienten*innen (30%)	0,537
Stenosegrad am Ende der Behandlung im Vergleich zum Beginn der Behandlung	Keine Angabe	2 von 13 (15,4%)	1 von 10 (10%)	
	kleiner im Vergleich zum Beginn der Behandlung	9 von 13 (69,2%)	7 von 10 (70%)	0,663

	gleich groß im Vergleich zum Beginn der Behandlung	2 von 13 (15,4%)	1 von 10 (10%)	0,602
	größer im Vergleich zum Beginn der Behandlung	0 von 13 (0%)	1 von 10 (10%)	0,435
	Sekundärer Erfolg: wenn eine Stenttherapie im zweiten Stentauslassversuch nach einer Restenose erfolgreich abgeschlossen werden konnte	9 von 13 (69,2%)	9 von 10 (90,0%)	0,339
	Wie viele Monate war keine Stentbehandlung notwendig nach Ende der letzten Stentbehandlung	16 (0-119) Mittelwert: 30,5 Monate	31 (1-112) Mittelwert: 40,72 Monate	0,855
	Signifikanz des Therapieerfolgs der Stentbehandlung als Sekundärtherapie (p-Wert)	0,267	<b>0,021</b>	

Die Daten sind als Median und Range dargestellt

### 3.9 Komplikationen einer Stenttherapie

Komplikationen traten bei 34 von 132 Patienten\*innen (25,8%) auf, die eine endoskopische Erst-oder Zweitlinientherapie wegen einer Gallengangsstenose erhielten. Betrachtet man die Gesamtkomplikationsrate, so gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen einer einfachen Single-Plastikstent- und einer Multistenting-Therapie ( $p=0,549$ ). Insgesamt wurden 834 ERCPs durchgeführt. Bei den Patienten\*innen mit Behandlung mit Singlestent wurden 457 ERCPs durchgeführt, bei den Patienten\*innen mit Multistentherapie 377 ERCPs.

Eine Pankreatitis trat bei 16 von 132 der Patienten\*innen (12,1%) und 16 von 834 ERCPs (1,92%) auf. Bei der ersten ERCP nach Papillotomie entwickelten 9 der 16 Patienten\*innen eine Pankreatitis. Die restlichen 7 Patienten\*innen entwickelten bei der ersten ERCP keine Pankreatitis. Eine Cholangitis trat bei 11 von 132 Patienten\*innen (8,3%) und 11 von 834 ERCPs (1,32%) auf. Relevante Blutungen nach Papillotomie traten bei 7 von 132 Patienten\*innen (5,3%) und bei 7 von 834 ERCPs (0,84%) auf.

Bei der Behandlung mit einem Singlestent trat eine Stentdislokation bei 13 von 90 Patienten\*innen (14,4%) bzw. 13 von 457 ERCPs (2,84%) im Vergleich zum Multistenting auf, wobei eine Stentdislokation bei 13 von 42 Patienten\*innen (30,95%) bzw. 13 von 377 ERCPs (3,45%) auftrat ( $p=0,035$ ). Darüber hinaus wurde ein Stentverschluss bei 13 von 90 Patienten\*innen (14,4%) bzw. 13 von 457 ERCPs (2,8%) mit Single-Stent-Therapie beobachtet. Bei der Multistenting-Therapie trat ein Stentverschluss bei 8 von 42 Patienten\*innen (19,05%) bzw. 8 von 377 ERCPs (2,12%) auf ( $p=0,610$ ).

Tabelle 8. Komplikationen bei der Behandlung der Gallengangsstenosen

	Gesamt n=834 Behandlungen bei 132 Patienten*innen	Singlestent n=457 Behandlungen bei 90 Patienten*innen	Multistent n=377 Behandlungen bei 42 Patienten*innen	p-Wert
Komplikationen	34 von 132 Patienten*innen (25,8%) bzw. 81 von 834 ERCPs (9,71%)	23 von 90 Patienten*innen (25,56%) bzw. 49 von 457 ERCPs (10,72%)	11 von 42 Patienten*innen (26,2%) bzw. 32 von 377 ERCPs (8,49%)	0,549
Blutung nach Papillotomie	7 von 132 Patienten*innen (5,3%) bzw. 7 von 834 ERCPs (0,84%)	4 von 90 Patienten*innen (4,44%) bzw. 4 von 457 ERCPs (0,88%)	3 von 42 Patienten*innen (7,1%) bzw. 3 von 377 ERCPs (0,80%)	0,679
Cholangitis	11 von 132 Patienten*innen (8,33%) bzw. 11 von 834 ERCPs (1,32%)	6 von 90 Patienten*innen (6,67%) bzw. 6 von 457 ERCPs (1,31%)	5 von 42 Patienten*innen (11,90%) bzw. 5 von 377 ERCPs (1,33%)	0,326
Leckage	19 von 132 Patienten*innen (14,39%) bzw. 19 von 834 ERCPs (2,28%)	11 von 90 Patienten*innen (12,22%) bzw. 11 von 457 ERCPs (2,41%)	8 von 42 Patienten*innen (19,05%) bzw. 8 von 377 ERCPs (2,12%)	0,26

Biliom	20 von 132 Patienten*innen (15,15%) bzw. 20 von 834 ERCPs (2,40%)	13 von 90 Patienten*innen (14,44%) bzw. 13 von 457 ERCPs (2,84%)	7 von 42 Patienten*innen (16,67%) bzw. 7 von 377 ERCPs (1,86%)	0,182
Pankreatitis	16 von 132 Patienten*innen (12,12%) bzw. 16 von 834 ERCPs (1,92%)	11 von 90 Patienten*innen (12,22%) bzw. 11 von 457 ERCPs (2,41%)	5 von 42 Patienten*innen (11,90%) bzw. 5 von 377 ERCPs (1,33%)	0,602
Abzess	3 von 132 Patienten*innen (2,3%) bzw. 3 von 834 ERCPs (0,36%)	2 von 90 Patienten*innen (2,2%) bzw. 2 von 457 ERCPs (0,44%)	1 von 42 Patienten*innen (2,4%) bzw. 2 von 377 ERCPs (0,27%)	0,686
Stentdislokation	26 von 132 Patienten*innen (19,70%) bzw. 26 von 834 ERCPs (3,12%)	13 von 90 Patienten*innen (14,44%) bzw. 13 von 457 ERCPs (2,84%)	13 von 42 Patienten*innen (30,95%) bzw. 13 von 377 ERCPs (3,45%)	<b>0,035</b>
Stentverschluss	21 von 132 Patienten*innen (15,91%) bzw. 21 von 834 ERCPs (2,52%)	13 von 90 Patienten*innen (14,44%) bzw. 13 von 457 ERCPs (2,84%)	8 von 42 Patienten*innen (19,05%) bzw. 8 von 377 ERCPs (2,12%)	0,610

### 3.10 Klinisches Ergebnis der Stenttherapie

Zusammenfassend war die endoskopische Behandlung der Gallengangsstenose bei 127 von 132 lebertransplantierten Patienten\*innen (96,2%) erfolgreich. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, weder bei der Erstlinien- noch bei der Zweitlinientherapie. In der Zweitlinientherapie war das Multistenting der Therapie mit einem Single-Plastikstent überlegen ( $p=0,021$ ).

Bei der Behandlung mit Single-Plastikstents kam es bei 45 von 90 Patienten\*innen (50%) zu einem geringeren Stenosegrad im Verlauf der ERCP-Sitzungen. Bei der Behandlung mittels Multistenting wurde dies bei 30 von 42 Patienten\*innen (71,4%) beobachtet ( $p=0,024$ ).

Nach Abschluss der endoskopischen Therapie traten im Median 16 Monate (Range 0-119) nach der Single-Stenting-Therapie und im Median von 31 Monaten (Range 1-112) nach der Multistenting-Therapie keine behandlungsbedürftigen Stenosen mehr auf.

Von den 132 Patienten\*innen entwickelten 75 (56,82%) eine AnS und 57 (43,18%) eine NAnS. Bei 52 von 75 Patienten\*innen (69,33%) mit AnS wurde eine Singlestenttherapie und bei 23 von 75 Patienten\*innen (30,67%) mit AnS eine Multistenttherapie durchgeführt. Bei 38 von 57 Patienten\*innen (66,67%) mit NAnS wurde eine Single-Stent-Therapie und bei 19 von 57 Patienten\*innen (33,37%) mit NAnS eine Multistent-Therapie durchgeführt.

Bei der Erstlinientherapie waren 68 von 75 Patienten\*innen mit AnS (90,67%) und 41 von 57 Patienten\*innen mit NAnS (71,93%) erfolgreich. Der Unterschied war signifikant ( $p=0,005$ ). Eine Zweitlinientherapie wurde bei 7 Patienten\*innen mit AnS und 16 Patienten\*innen mit NAnS durchgeführt, wobei alle Patienten\*innen mit AnS erfolgreich behandelt werden konnten (100%). Die Behandlung war bei 11 von 16 Patienten\*innen mit NAnS (68,75%) erfolgreich. Die restlichen 5 Patienten\*innen mit NAnS wurden mit PTCD behandelt. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zweitlinientherapie ( $p=0,130$ ).

Bei der Erstlinientherapie wurden 52 von 75 Patienten\*innen (69,33%) mit AnS mit Single-Stents behandelt, davon 47 von 52 Patienten\*innen (90,38%) erfolgreich. Bei 23 von 75 Patienten\*innen (30,67%) wurde eine Multistent-Therapie durchgeführt, davon 21 von 23 Patienten\*innen (91,30%) erfolgreich. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen AnS und NAnS mit Singlestenttherapie ( $p=0,112$ ). Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen AnS und NAnS bei Multistenttherapie als Erstlinientherapie ( $p=0,015$ ). Bei AnS gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Singlestent- und Multistenttherapie ( $p=0,635$ ). Bei NAnS

gab es auch keinen signifikanten Unterschied zwischen Singlestent- und Multistenttherapie ( $p=0,089$ ).

Eine Zweitlinientherapie wurde bei 7 Patienten\*innen mit AnS durchgeführt, wovon 5 Patienten\*innen (71,43%) mit Singlestenttherapie und 2 Patienten\*innen (28,57%) mit Multistenttherapie erfolgreich behandelt wurden. Von den 16 Patienten\*innen mit NAnS, die eine Zweitlinientherapie benötigten, wurden 8 Patienten\*innen (50%) mit Singlestenttherapie und 8 Patienten\*innen mit Multistenttherapie (50%) behandelt. Davon wurden 4 Patienten\*innen (50%) mit NAnS erfolgreich mit Singlestent behandelt und 7 von 8 Patienten\*innen (87,5%) erfolgreich mit NAnS und Multistenttherapie. Es gab keinen Unterschied zwischen AnS und NAnS mit Singlestent als Zweitlinientherapie ( $p=0,098$ ) und zwischen AnS und NAnS mit Multistenting als Zweitlinientherapie ( $p=0,80$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Single- und Multistenttherapie bei NAnS als Zweitlinientherapie ( $p=0,141$ ).

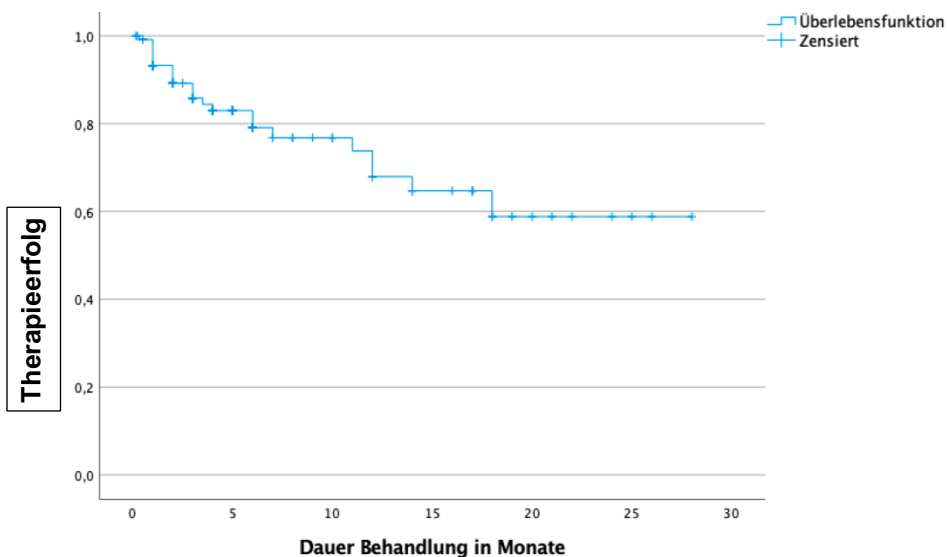


Abbildung 6. Klinischer Erfolg der endoskopischen Therapie von Gallengangsstenosen ( $n=834$  ERCPs bei 132 Patienten\*innen) (Kaplan-Meier-Kurve).

Über einen klinischen Erfolg wurde bei 79%, 68% und 59% der Patienten\*innen nach 6, 12 bzw. 24 Monaten Nachbeobachtung berichtet (alle Patienten\*innen,  $n=132$ ).

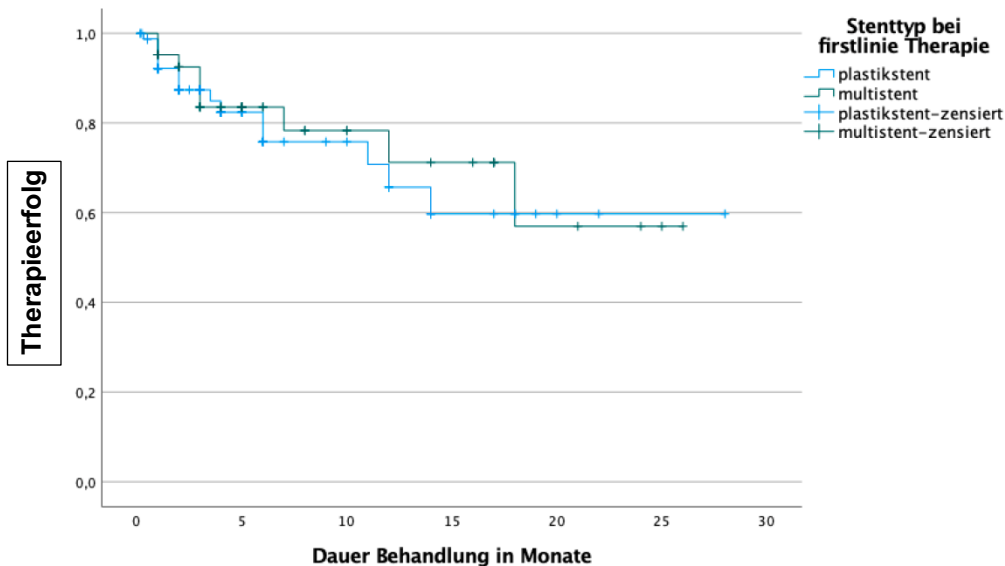


Abbildung 7. Klinischer Erfolg der Erstlinientherapie nach der endoskopischen Behandlung einer Gallengangsstenose mittels Single-Plastikstent (n=90) und Multistent (n=42) ( $p=0,221$ ) (Kaplan-Meier-Kurve).

Abhängig von der Art der endoskopischen Therapie betrug der klinische primäre Erfolg 84% für das Multistenting und 76% für Single-Plastikstents nach 6 Monaten Nachbeobachtung, 71% und 66% nach 12 Monaten Nachbeobachtung und 60% und 57% nach 24 Monaten Nachbeobachtung.

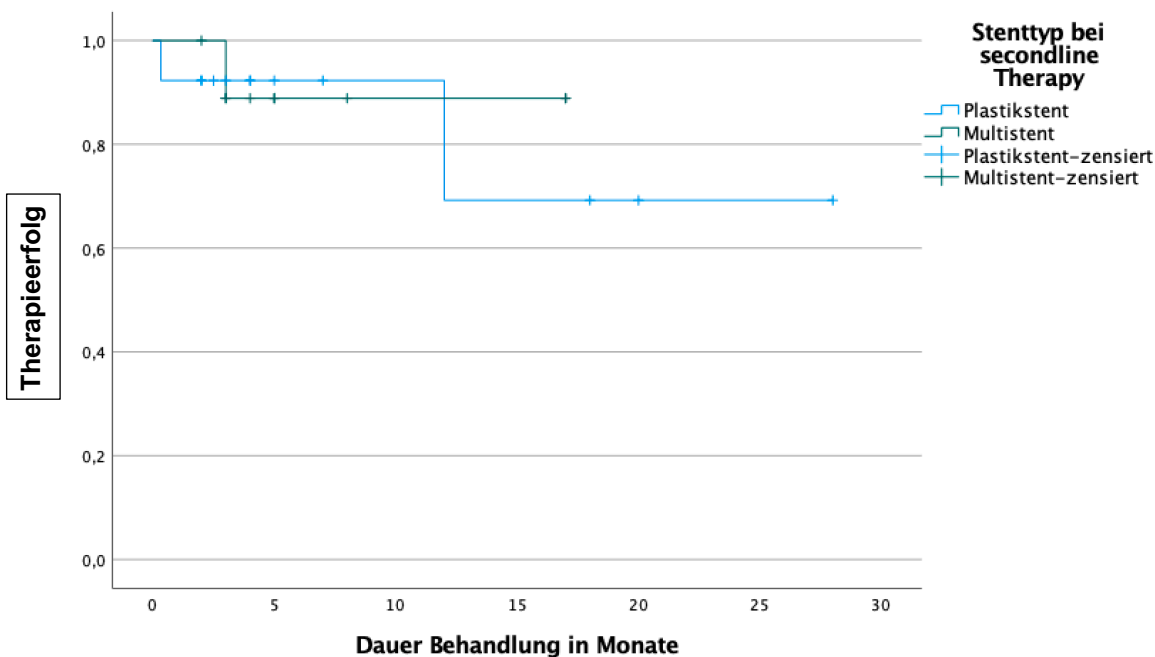


Abbildung 8. Klinischer Erfolg der Zweitlinientherapie nach endoskopischer Behandlung von Gallengangsstenosen ( $p=0,339$ ) (Kaplan-Meier-Kurve).

Bei Zweitlinientherapien betrug der klinische Erfolg 92% für Single-Plastikstents und 89% für das Multistenting nach 6 Monaten Nachbeobachtung, nach 12 Monaten Nachbeobachtung 69% für Single-Plastikstents und 89% für das Multistenting ( $p=0,339$ ).

Es ist erwähnenswert, dass ein Multistenting als Zweitlinientherapie mit 89% Erfolgsrate besser war gegenüber 71% nach 12 Monaten bei einer Single-Plastikstent-Therapie ( $p=0,021$ ).

## 4 Diskussion

Trotz Fortschritten in der Operationstechnik stellen gutartige Gallengangsstenosen nach LTx nach wie vor eine bedeutende Komplikation dar.

Gallengangsstenosen sind eine der Hauptursachen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Transplantatempfängern\*innen.

Die Behandlung von gutartigen Gallengangsstenosen erforderte lange Zeit einen chirurgischen Eingriff. Heute werden diese primär endoskopisch behandelt. Dabei hat sich die ERCP durch eine ständige Weiterentwicklung von Technik und Material zu einem Standardverfahren etabliert (22,45).

Die gute Erfolgsrate der endoskopischen Behandlung führte dazu, dass der chirurgische Eingriff mehr und mehr in den Hintergrund trat (46-52).

Die Interpretation der Arbeiten zur Behandlung von Gallenwegskomplikationen nach LTx ist jedoch schwierig, da viele dieser Arbeiten entweder eine sehr kleine Patientenpopulation betreffen oder sich auf eine bestimmte Behandlungsmethode beschränken.

Ziel dieser Arbeit war es, einen umfassenden Überblick über die endoskopische Therapie von Gallengangsstenosen mittels Stenting nach OLT im Transplantationszentrum der Universitätsmedizin Mainz zu geben.

Im Rahmen dieser retrospektiven Auswertung wurden 132 Patientinnen und Patienten, die an der Universitätsmedizin Mainz lebertransplantiert wurden, auf das Auftreten einer Gallengangstenose untersucht. Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, den Erfolg der endoskopischen Stentbehandlung mittels Single-Plastikstent oder Multistenting bei Patienten\*innen mit benigner Gallengangstenose zu evaluieren und zu vergleichen. Insgesamt wurden zwei Gruppen untersucht.

Bei der Mehrzahl der Patienten\*innen (n=90) wurde die Gallengangsstenose mit einem Single-Plastikstent behandelt (Gruppe I). Bei 42 Patienten\*innen wurde die Gallengangsstenose mit Multistenting behandelt (Gruppe II).

Die endoskopische Behandlung von Gallengangsstenosen nach OLT zeigt in der vorliegenden Arbeit einen guten Therapieerfolg. Im Patientenkollektiv mit postoperativer Gallengangsstenose wurden 96,2% der Patienten\*innen (127 von 132) erfolgreich

endoskopisch behandelt. Durch die durchgeführte endoskopische Stenttherapie konnte bei über 95% der Lebertransplantationspatienten\*innen eine Operation oder perkutane transhepatische Drainage vermieden werden.

Noch 3,8% der Patienten\*innen (5 von 132) befanden sich in Behandlung. Andere Arbeiten zeigen ähnliche Ergebnisse für die endoskopische Behandlung der postoperativen Gallengangstenose. Morelli et al. beschrieben in einer retrospektiven Auswertung (52) die Behandlung von 25 Patienten\*innen mit AnS nach LTx. Die Patienten\*innen wurden retrospektiv aus einer Gruppe von 296 Patienten\*innen ermittelt, die sich zwischen Oktober 1990 und August 1999 einer OLT unterzogen hatten. 25 Patienten\*innen (9 Frauen, 16 Männer, Durchschnittsalter bei LTx 48 Jahre, Range 18-72 Jahre) hatten AnS. Bei 88% der Patienten\*innen (22 von 25) wurde die Stenose erfolgreich mit einer Stentimplantation behandelt. Bei 79 endoskopischen Eingriffen traten drei leichte Cholangitis-Episoden auf, was einer verfahrensbedingten Komplikationsrate von 3,7% entspricht. In unserer Arbeit wurden 132 Patienten\*innen (33 Frauen, 99 Männer, Median 57 Jahre, Range 16-69) mit einer Stent-Therapie bei Gallengangsstenose behandelt. Von diesen Patienten\*innen wurden 96,2% (127 von 132) erfolgreich endoskopisch behandelt. Bei insgesamt 81 von 834 ERCPs wurde eine Komplikation festgestellt, was einer Komplikationsrate von 9,71% entspricht. Bei 1,32% der ERCPs (11 von 834) trat eine Cholangitis auf. Bei mehr als 85% der Patienten\*innen mit Gallengangsstenose nach LTx wurde in unserer Gruppe und in der Arbeitsgruppe von Morelli et al. eine erfolgreiche Stentbehandlung der Gallengangsstenosen nach LTx ohne therapie- oder krankheitsbedingte Mortalität und mit minimaler Morbidität beobachtet.

Eine Auswertung wurde am IRCCS-ISMETT (Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad alta specializzazione), einem Zentrum in Palermo, Italien, konzipiert und durchgeführt (53). Zwischen Mai 2012 und Mai 2018 wurden 395 Patienten\*innen einer LTx unterzogen. In die Arbeit wurden 87 Patienten\*innen eingeschlossen, bei denen eine AnS an der Ductus-Ductus-Anastomose diagnostiziert wurde und die mit einem sequentiellen Multistenting behandelt wurden, bei dem während der sequentiellen ERC ein zusätzlicher Stent eingelegt wurde, ohne Stent-Entfernung/-Austausch oder Stenose-Dilatation. Bei 86 Patienten\*innen (98,9%) wurde ein klinischer Erfolg erzielt. Komplikationen traten bei sieben Patienten\*innen (8,0%) auf. Ein Rezidiv wurde bei sieben Patienten\*innen (8,0%) festgestellt. Das Rezidiv der AnS wurde bei sechs Patienten\*innen mit demselben sequentiellen Multistenting-Verfahren behandelt, wobei ein technischer und klinischer Erfolg erzielt wurde. Bei dem verbleibenden Patienten\*in wurde auf Patientenwunsch ein FCSEMS eingesetzt. In unserer Arbeit wurde ein ähnlicher Therapieerfolg festgestellt. Bei 23 von 132 Patienten\*innen (17,4%) wurde ein Rezidiv beobachtet. Die 32 von 42 Patienten\*innen mit Multistenting-Therapie wurden erfolgreich

behandelt (76,2%). Die 10 Patienten\*innen ohne primären Erfolg wurden erneut mit der Multistenting-Therapie behandelt. Bei 9 von 10 Patienten\*innen (90%) wurde ein sekundärer Erfolg erzielt. Als Fazit bezüglich der Rezidivstenosen in dieser Gruppe kann festgehalten werden, dass die Therapie mit Multistents der Patienten\*innen zur Behandlung von Restenosen bei der Mehrzahl der Patienten\*innen erfolgreich ist.

Die Arbeitsgruppe von Cantù et al. untersuchte, ob sich das Einbringen eines (Single) oder mehrerer (Multi) Stents als Erstlinientherapie und Zweitlinientherapie positiv auf das Outcome nach Stenttherapie auswirkt. Eine retrospektive Auswertung der Daten von Lebertransplantationspatienten\*innen, die im Jahr 2013 in 16 endoskopischen Zentren in Italien eine endoskopische Therapie der Ductusanastomosenstenose erhielten, wurde von Cantù et al. durchgeführt (54).

Von den 181 eingeschlossenen Patienten\*innen wurden 54 Patienten\*innen mit einem Single-Plastikstent, 101 Patienten\*innen mit einer Multistenttherapie und 26 Patienten\*innen mit einem Metallstent als Primärtherapie behandelt. Wichtige Ergebnisse waren der radiologische Erfolg, das Wiederauftreten der Stenose nach endoskopischer Behandlung mit Stent-Entfernung und die Notwendigkeit einer erneuten Behandlung der Gallengangsstenose.

Ein radiologischer Erfolg wurde bei 88% der mit Multistents behandelten Patienten\*innen, bei 88% der mit Metallstents behandelten Patienten\*innen und bei 61% der mit Single-Plastikstents behandelten Patienten\*innen berichtet. In unserer Analyse betrug der primäre endoskopische Erfolg 82,6% (109 von 132). 90 Patientinnen und Patienten wurden mit einem Single-Plastikstent und die restlichen 42 Patientinnen und Patienten mit Multistenting behandelt. Bei den Patienten\*innen, die mit einem Single-Plastikstent behandelt wurden, wurde bei 85,6% (77 von 90) von einer erfolgreichen Behandlung berichtet und bei den Patienten\*innen mit Multistentstherapie wurde bei 76,2% (32 von 42) eine erfolgreiche Behandlung beobachtet. In unserer Auswertung zeigte die Behandlung mit Singlestents deutlich bessere Ergebnisse als die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Cantù et al.

In der retrospektiven Auswertung von Cantù et al. wurde ein Rezidiv der Stenose bei 11% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Monaten nach Behandlung mit Multistents, bei 48% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten nach endoskopischer Behandlung mit Metallstents und bei 27% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten nach Behandlung mit Single-Plastikstents als Primärtherapie berichtet. Ein Rezidiv der Gallengangsstenose in unserer Analyse nach erfolgreicher endoskopischer Behandlung wurde bei 13 Patienten\*innen mit Singlestent-Therapie (14,4%) nach einem Median von 15 Monaten beobachtet. Ein Rezidiv der Gallengangsstenose nach erfolgreicher endoskopischer

Behandlung wurde bei 10 Patienten\*innen (23,8%), die mittels Multistenting behandelt wurden, im Median 6,5 Monate nach Entfernung aller Stents beobachtet. Unsere Ergebnisse zur Rezidivhäufigkeit unterscheiden sich von denen der Arbeitsgruppe um Cantù et al.

Die Erfolgsraten der Patienten\*innen in der Arbeitsgruppe um Cantù et al. nach Behandlung mit Multistents und Metallstents waren ähnlich. Die Behandlung mit Single-Plastikstents schnitt sowohl als Erstlinien- als auch als Zweitlinientherapie signifikant schlechter ab als die anderen Strategien. In unserer Analyse waren die Erfolgsraten von Patienten\*innen mit Singlestent und Multistent als Primärtherapie ähnlich. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der primären Behandlung mit einem Single-Plastikstent oder Multistent.

Die Rezidivrate bei Patienten\*innen mit Multistent in der retrospektiven Auswertung von Cantù et al. war niedriger als in unserer Analyse und bei Patienten\*innen mit Singlestent in unserer Arbeitsgruppe trat ein Rezidiv seltener auf als in der Arbeitsgruppe von Cantù et al.

Eine Zweitlinientherapie wurde bei 25% der Patienten\*innen mit Multistenttherapie, 57% der Fälle mit Metallstent und 22% der Fälle mit Singlestent durchgeführt. Ein radiologischer Erfolg wurde in 84% der Fälle erzielt, d.h. 100%, 85% bzw. 63% mit Multistenting, selbstexpandierbarem Metallstenting und Single-Stenting. Unsere Auswertung zeigte eine sekundäre endoskopische Erfolgsrate von 78,2% (18 von 23) nach einer Behandlungsdauer von 4,5 Monaten. 13 von 23 Patienten\*innen (56,5%) wurden als Sekundärtherapie mit einem Singlestent behandelt. Die Behandlung mit einem Singlestent war bei 9 von 13 Patienten\*innen (69,2%) nach einer Behandlungsdauer von 4,5 Monaten erfolgreich. Der klinische Erfolg der Behandlung mit Singlestent als Zweitlinientherapie war statistisch nicht signifikant ( $p=0,267$ ). 10 von 23 Patienten\*innen (43,5%) wurden mit Multistents behandelt. Die Behandlung mit Multistent war bei 9 von 10 Patienten\*innen (90%) nach einer Behandlungsdauer von 4,5 Monaten erfolgreich. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den Erfolg der Behandlung der Stenose als Zweitlinientherapie ( $p=0,339$ ), aber die Behandlung mit Multistenting als Zweitlinientherapie zeigte eine deutlich höhere Erfolgsquote als die Behandlung mit einem Singlestent als Zweitlinientherapie.

Die Autoren in der Arbeitsgruppe von Cantù et al. kommen zu dem Schluss, dass die Behandlung mit Singlestents vermieden werden sollte und dass die Behandlung mit Multistents die besten klinischen Ergebnisse liefert. Aufgrund der Einschränkungen einer retrospektiven Analyse sind randomisierte Arbeiten erforderlich, um zu bestimmen, welche Strategie zwischen Multistent und Metallstent vorzuziehen ist. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Cantù et al. zeigen unsere Ergebnisse ähnliche

Erfolgsraten bei Patienten\*innen, die in der Erstlinientherapie mit Single- und Multistents behandelt wurden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,221$ ). Die Behandlung mit Singlestents als Zweitlinientherapie war in unserer Analyse schlechter als die Behandlung mit Multistents. Wie in der Arbeitsgruppe von Cantù et al. diskutiert, sollte eine Zweitlinientherapie mit Singlestents vermieden werden.

Rezidivstenosen traten in unserer Kohorte bei 17,4% der Patienten\*innen (23 von 132) auf. Dies liegt über der Auswertung von IRCCS-ISMETT mit einer Rezidivrate von 8% der Patienten\*innen (7 von 87) und der Arbeitsgruppe von Cantù et al. mit einer Rezidivrate von 11% (53-54). Bergmann et al. evaluierten den Langzeiterfolg der Einlage von Singlestent bei postoperativen Gallengangsstenosen (46). Die Autoren berichten über eine erfolgreiche Therapie bei 75% der Patienten\*innen (35 von 47). Insgesamt kam es in der Analyse von Bergmann et al. bei neun Patienten\*innen (20%) zu einem Rezidiv der Gallengangsstenose, was einer Rezidivrate auch unserer Analyse entspricht.

Die Komplikationsrate nach ERCP liegt mit 25,8% etwas niedriger als in vergleichbaren Arbeiten. Dumonceau et al. beschreiben 16 von 48 Patienten\*innen (33%), bei denen Komplikationen bei der Behandlung von Gallengangsstenosen mit einer Stent-Therapie auftraten (48). In der Arbeitsgruppe von Bergman et al. traten von 47 Patienten\*innen, bei denen eine postoperative Gallengangsstenose mit Stentimplantation behandelt wurde, bei 40% Komplikationen während der Stenttherapie auf (46). Im Vergleich dazu traten in der Auswertung von Cantù et al. bei 7,8% der ERCPs Komplikationen auf (54). In Kombination mit den sehr guten Überlebensraten spricht dies für eine gute Patientenversorgung, insbesondere der chirurgischen Technik bei der Transplantation und bei der postoperativen Behandlung von Gallengangskomplikationen. In der Arbeitsgruppe von Shehta et al. erwiesen sich ein präoperativer Diabetes, die Anzahl der biliären Anastomosen (einfach/mehrfach) und eine schwierige Papillotomie, die eine vorherige Precut erforderte, als signifikante Prädiktoren für eine Pankreatitis nach ERCP (55).

Die Analyse der Risikofaktoren zeigte einen signifikanten Einfluss des Alters der Empfänger\*innen auf das frühzeitige Auftreten einer Gallengangstenose ( $p=0,025$ ). Es konnte gezeigt werden, dass sich das Alter negativ auf die Funktion der Hepatozyten auswirkt, indem es zu einer Pseudokapillarisation der Sinusoide und damit zu einer verminderten Sauerstoffversorgung der Cholangiozyten und Hepatozyten führt. In unserer Arbeit konnten wir auch zeigen, dass ein höheres Alter das Risiko für das frühzeitige Auftreten von Gallengangsstenosen erhöht (56)(57).

Nach einer LTx kann es bei den Patienten\*innen zur Entwicklung von AnS oder NAnS kommen.

In einer retrospektiven Auswertung mit 287 Patienten\*innen, die sich zwischen 2008 und 2016 einer LTx unterzogen, wurde bei 40 Patienten\*innen (13,9%) eine NAnS diagnostiziert, von denen 35 Patienten\*innen eine Stent-Therapie erhielten. Bei 28 Patienten\*innen (80%) wurde ein Singlestent eingesetzt, bei sieben Patienten\*innen (20%) wurden zwei Stents eingesetzt. Von den 35 Patienten\*innen wurden 16 Patienten\*innen (41%) erfolgreich behandelt, ohne dass eine weitere Behandlung erforderlich war (58). Die Erfolgsrate war in dieser retrospektiven Auswertung deutlich schlechter als in unserer Kohorte. In unserer Analyse entwickelten 57 von 132 Patienten\*innen (43,18%) eine NAnS, wovon 38 (66,67%) mit Singlestent und 19 (33,37%) mit Multistents behandelt wurden. In der Erstlinientherapie war die Behandlung von 41 der 57 Patienten\*innen mit NAnS (71,93%) erfolgreich.

Graziadei et al. beschrieb auch niedrige Erfolgsraten (59). Zwischen Oktober 1992 und Dezember 2003 wurden insgesamt 515 Patienten\*innen mit LTx behandelt. Biliäre Komplikationen wurden bei 84 Patienten\*innen (16,3%) diagnostiziert. AnS wurde bei 65 Patienten\*innen (12,6%) und NAnS bei 19 Patienten\*innen (3,7%) diagnostiziert. Bei 77% der Patienten\*innen mit AnS konnte ein Erfolg beobachtet werden. Bei Patienten\*innen mit NAnS konnte bei 63% ein partielles Langzeitansprechen erreicht werden.

Eine mit unseren Ergebnissen vergleichbare Erfolgsrate wurde in der Arbeitsgruppe von Rizk et al. beobachtet (60). Von 251 Lebertransplantatempfängern\*innen entwickelten 12 Patienten\*innen NAnS und 10 Patienten\*innen AnS. 73% der Gruppe mit NAnS und 90% der Gruppe mit AnS wurden erfolgreich behandelt. In unserer Analyse entwickelten 75 von 132 Patienten\*innen (56,82%) eine AnS, wovon 68 von 75 Patienten\*innen mit AnS (90,67%) eine erfolgreiche Erstlinientherapie hatten. Unsere Subgruppenanalyse zeigte einen besseren Behandlungserfolg sowohl in der Gruppe der AnS als auch in der Gruppe der NAnS.

Bei der Behandlung von AnS wurde in anderen Arbeitsgruppen ein ähnlich guter Behandlungserfolg erzielt. Zum Beispiel beobachteten Morelli et al. einen ähnlichen Erfolg von 88% der Patienten\*innen (22 von 25) mit AnS wie in unserer Analyse mit einer Erfolgsrate von 90,67% (52).

In unserer Arbeitsgruppe wurden 52 von 75 Patienten\*innen (69,33%) mit AnS mit Singlestents behandelt, davon 47 von 52 Patienten\*innen (90,38%) erfolgreich in der Primärtherapie. 23 von 75 Patienten\*innen (30,67%) wurden mit einer Multistent-Therapie behandelt, davon 21 von 23 Patienten\*innen (91,30%) erfolgreich.

In der Arbeitsgruppe von Cantù et al. (54) war die Erfolgsrate bei der Behandlung von AnS mit 88% ähnlich erfolgreich wie in unserer Arbeit mit 91,30% (21 von 23) bei der Behandlung von AnS mit Multistents. Die Ergebnisse der Behandlung von AnS mit einem Singlestent war in unserer Arbeit mit einer Erfolgsrate von 90,38% (47 von 52) deutlich besser als die von Cantù et al. mit einer Erfolgsrate von 61%.

Darüber hinaus zeigte die Analyse von Cantù et al., dass die Therapie mit Singlestents als Zweitlinientherapie mit einer Erfolgsrate von 63% nicht optimal ist, wohingegen in unserer Arbeit alle Patienten\*innen mit AnS auch mit Singlestents als Zweitlinientherapie erfolgreich behandelt wurden. In unserer Kohorte und bei Cantù et al. war die Behandlung mit Multistents zu 100% erfolgreich. Dies deutet darauf hin, dass die Behandlung von AnS mittels Multistenting geeignet ist.

Potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer AnS oder NAnS konnten in unserer Kohorte nicht nachgewiesen werden.

Diese Arbeit ist eine von mehreren, die sich mit den Herausforderungen bei der Behandlung von Gallengangsstenosen nach LTx befassen (52-54,58-60). Obwohl die Gallengangsstenose eine häufige Komplikation nach einer LTx ist, kann die endoskopische Behandlung der Stenose mit einer Stenttherapie eine gute Lebensqualität für diese Patienten\*innen erreichen.

Zusammenfassend zeigt diese Auswertung mit einer relativ großen Patientenzahl, dass die endoskopische Behandlung von Gallengangsstenosen die Therapie der Wahl nach LTx ist. Risikofaktor für das Auftreten einer frühen Gallengangstenose nach LTx war das Alter des Patienten\*innen. Die endoskopische Therapie mit Singlestents und Multistenting als Erstlinientherapie zeigte relativ gute Erfolgsraten. Im Gegensatz dazu ist die endoskopische Therapie mit einem Singlestent als Zweitlinientherapie nicht zu empfehlen. Zusätzlich zeigte unsere Auswertung, dass die Patienten\*innen mit AnS eine bessere Prognose haben als die Patienten\*innen mit NAnS. Insbesondere die endoskopische Behandlung mit Multistents als Erst- und Zweitlinientherapie war bei der Mehrzahl der Patienten\*innen mit AnS und NAnS erfolgreich. Bei Patienten\*innen mit NAnS erwies sich die Therapie mit einem Singlestent als Zweitlinientherapie als nicht optimal.

Einschränkungen ergeben sich aus dem retrospektiven Design der vorliegenden Arbeit und der fehlenden Randomisierung zwischen den endoskopischen Therapien. Aufgrund des retrospektiven Designs ist es nicht möglich, die Auswahlkriterien für die endoskopische Therapie exakt zu definieren. Darüber hinaus kann aufgrund der fehlenden Randomisierung

nicht definitiv ausgeschlossen werden, dass die Compliance der Patienten\*innen in jedem Fall die Wahl der endoskopischen Therapie beeinflusst hat. Weitere Einschränkungen ergaben sich durch das Single-Center-Design und die begrenzte Patientenzahl, insbesondere in der Subgruppenanalyse. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten Patienten\*innen mit Metallstents nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Eine wesentliche Limitation ist das Fehlen einer Vergleichsgruppe mit Metallstent.

Als Transplantationszentrum bietet das für diese Analyse verwendete Zentrum jedoch die Versorgung von Patienten\*innen in einem großen geographischen Radius an.

Weitere Arbeiten mit größeren Kohorten sind erforderlich, um AnS und NAnS zu vergleichen und die beste endoskopische Therapie mit Single-, Multi- oder Metallstent als primäre und sekundäre Therapie zu bestimmen. Zukünftig ist es auch wichtig eine Stenting-Strategie nach den zugrundeliegenden Patientencharakteristika und der Anatomie der Stenosen (AnS bzw. NAnS) zu untersuchen.

## 5 Zusammenfassung

Gallengangsstenosen sind eine häufige Komplikation nach LTx. Aufgrund ihrer potenziell schwerwiegenden Folgen können gutartige Gallengangsstenosen eine diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellen. Die ERCP ist der Goldstandard für die Diagnose und Behandlung von Gallengangsstenosen. Im Vergleich zu anderen Behandlungsmöglichkeiten ist sie effektiver und mit deutlich geringeren Komplikationsraten verbunden als perkutane oder chirurgische Techniken. Die endoskopische Therapie mittels Ballondilatation und Stentimplantation ist derzeit die bevorzugte Behandlungsmethode bei Gallengangsstenosen nach LTx. Ziel dieser Arbeit ist es, die Ergebnisse post LTx an der Universitätsmedizin Mainz nach einer endoskopischen Therapie mit einem Single-Plastikstent oder einem Multistenting zu vergleichen.

Es wurden 132 Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen, die zwischen 2000 und 2018 an der Universitätsmedizin Mainz lebertransplantiert wurden.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer benignen Gallengangstenose nach LTx und eine nachfolgende endoskopische Therapie der Gallengangstenose durch Implantation einer oder mehrerer Endoprothesen.

Das Ergebnis der endoskopischen Behandlung mittels ERCP wurde anhand des Ausbleibens eines Rezidivs einer behandlungsbedürftigen Gallengangsstenose beurteilt. Mögliche Komplikationen, Verläufe und der Therapieerfolg wurden erfasst. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten\*innen, die mit Metallstents behandelt wurden, wurden diese nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

Als signifikante Risikofaktoren für das frühe Auftreten einer behandlungsbedürftigen Gallengangstenose konnte ein höheres Alter des Empfängers\*in ( $p=0,03$ ) identifiziert werden. Bei 85,6% (77 von 90) der in erster Linie mit einem Single-Plastikstent behandelten Patienten\*innen und bei 76,2% (32 von 42) der primär mit einem Multistenting behandelten Patienten\*innen war die Therapie erfolgreich. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der primären Behandlung mittels Singlestent und der Behandlung mit einem Multistenting ( $p=0,22$ ). Insgesamt benötigten 23 Patienten\*innen (17,4%) eine erneute endoskopische Sitzung bei einem Gallengangsstenosenrezidiv. Die sekundäre Behandlung mit einem Singlestent war bei 9 von 13 Patienten\*innen (69,2%) klinisch erfolgreich. Bei 9 von 10 Patienten\*innen (90%) war die Sekundärbehandlung mit einem Multistenting erfolgreich. Die Erfolgsrate der Behandlung mit einem Multistenting als Zweitlinientherapie war signifikant besser als die Erfolgsrate der Behandlung mit einem Singlestent. Darüber hinaus zeigten Anastomosenstenosen eine bessere Prognose mit höheren Erfolgsraten als Nicht-Anastomosenstenosen. Die Behandlung von Nicht-Anastomosenstenosen mit Singlestents als

Zweitlinientherapie zeigte deutlich niedrigere Erfolgsraten im Vergleich zur Behandlung mit einem Multistenting.

Zusammenfassend stellt die endoskopische Therapie der Gallengangsstenose nach LTx durch Implantation einer oder mehrerer Gallengangsendoprothesen eine adäquate und erfolgreiche Therapie dar. In unserer Kohorte zeigte die Behandlung mit Multistents sehr gute klinische Ergebnisse, insbesondere in der Zweitlinientherapie.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ling S, Jiang G, Que Q, Xu S, Chen J, Xu X. Liver transplantation in patients with liver failure: Twenty years of experience from China. *Liver Int.* 2022;42(9):2110-6.
2. Meirelles Junior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matiolo CE, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(1):149-52.
3. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology.* 1982;2(5):614-36.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433-85.
5. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl.* 2016;22(8):1136-42.
6. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2022 [Internet]. Mai 2023 [zitiert am 15.10.2023]. URL: <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202022.pdf>
7. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Statistiken zur Organtransplantation in Deutschland [Internet]. Januar 2023 [zitiert am 15.10.2023]. URL: [https://dso.de/DSO-Infografiken/LeberTX\\_Anmeldung.png](https://dso.de/DSO-Infografiken/LeberTX_Anmeldung.png)
8. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Statistiken zur Organtransplantation in Deutschland [Internet]. Januar 2023 [zitiert am 15.10.2023]. URL: [https://dso.de/DSO-Infografiken/LeberTX\\_ohne%20Lebendspende.png](https://dso.de/DSO-Infografiken/LeberTX_ohne%20Lebendspende.png)
9. Chen M, Ju W, Lin X, Chen Y, Zhao Q, Guo Z, et al. An Alternative Surgical Technique of Native Hepatectomy in Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2021;26:e929259.
10. Schmidt J, Muller SA, Mehrabi A, Schemmer P, Buchler MW. [Orthotopic liver transplantation. Techniques and results]. *Chirurg.* 2008;79(2):112-20.
11. Ye Q, Zeng C, Wang Y, Fang Z, Hu X, Xiong Y, et al. Risk Factors for Hepatic Venous Outflow Obstruction in Piggyback Liver Transplantation: The Role of Recipient's Pattern of Hepatic Veins Drainage into the Inferior Vena Cava. *Ann Transplant.* 2017;22:303-8.
12. Llado L, Figueras J. Techniques of orthotopic liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2004;6(2):69-75.
13. Samuel D, Coilly A. Management of patients with liver diseases on the waiting list for transplantation: a major impact to the success of liver transplantation. *BMC Med.* 2018;16(1):113.

14. Gabriela Berlakovich. Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation in Bezug auf aktuelle Leitlinien. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2022; 20(2): 38-44 doi: 10.1007/s41971-022-00125-0
15. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *Int J Hepatol.* 2011;2011:121862.
16. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(5).
17. Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR, Selves L, Farouk M, Dooley JS, et al. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br J Surg.* 1999;86(4):447-52.
18. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013;19(19):2841-6.
19. Jablonska B. End-to-end ductal anastomosis in biliary reconstruction: indications and limitations. *Can J Surg.* 2014;57(4):271-7.
20. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int.* 2011;24(4):379-92.
21. Vallera RA, Cotton PB, Clavien PA. Biliary reconstruction for liver transplantation and management of biliary complications: overview and survey of current practices in the United States. *Liver Transpl Surg.* 1995;1(3):143-52.
22. Villa NA, Harrison ME. Management of Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015;11(5):316-28.
23. Op den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation.* 2011;92(4):373-9.
24. Pascher A, Nebrig M, Neuhaus P. Irreversible liver failure: treatment by transplantation: part 3 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(10):167-73.
25. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl.* 2006;12(5):726-35.
26. Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. *Gut Liver.* 2011;5(2):133-42.
27. Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation. *Transpl Int.* 2005;18(6):627-42.
28. Moy BT, Birk JW. A Review on the Management of Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(1):61-71.

29. Chang JH, Lee I, Choi MG, Han SW. Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1593-606.
30. Lee DW, Han J. Endoscopic management of anastomotic stricture after living-donor liver transplantation. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):261-8.
31. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy.* 2014;46(9):799-815.
32. Maydeo A, Borkar D. Techniques of selective cannulation and sphincterotomy. *Endoscopy.* 2003;35(8):S19-23.
33. Demling, L., Classen, M., Frühmorgen, P. Duodenoskopie. In: *Atlas der Enteroskopie.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1974. DOI: 10.1007/978-3-642-49157-3\_2
34. Scheurer U. [Indications for endoscopic papillotomy]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1990;120(9):287-94.
35. Classen M, Safrany L. Endoscopic papillotomy and removal of gall stones. *Br Med J.* 1975;4(5993):371-4.
36. Takenaka M, Kudo M. Endoscopic papillotomy and papilloplasty: Effects on sphincter of Oddi functionality and outcomes. *Dig Endosc.* 2021;33(6):924-6.
37. Classen M. Endoscopic papillotomy--new indications, short- and long-term results. *Clin Gastroenterol.* 1986;15(2):457-69.
38. Weinberg BM, Shindy W, Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD004890.
39. Subhash A, Buxbaum JL, Tabibian JH. Peroral cholangioscopy: Update on the state-of-the-art. *World J Gastrointest Endosc.* 2022;14(2):63-76.
40. Rossi AF, Grosso C, Zanasi G, Gambitta P, Bini M, De Carlis L, et al. Long-term efficacy of endoscopic stenting in patients with stricture of the biliary anastomosis after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy.* 1998;30(4):360-6.
41. Morelli G, Reed A, Firpi RJ, Machicao V, Abdelmalek MF, Soldevilla-Pico C, et al. Late presentation of a biliary tract complication after right hepatic donation resulting in secondary biliary cirrhosis. *Liver Transpl.* 2006;12(2):306-9.
42. Pereira SP, Goodchild G, Webster GJM. The endoscopist and malignant and non-malignant biliary obstruction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt B):1478-83.
43. Facciorusso A, Rosca EC, Ashimi A, Ugoeze KC, Pathak U, Infante V, et al. Management of anastomotic biliary stricture after liver transplantation: metal versus plastic stent. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(6):728-34.

44. Costamagna G, Tringali A, Perri V, Familiari P, Boskoski I, Barbaro F, et al. Endotherapy of postcholecystectomy biliary strictures with multiple plastic stents: long-term results in a large cohort of patients. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(1):81-9.
45. Judah JR, Draganov PV. Endoscopic therapy of benign biliary strictures. *World J Gastroenterol.* 2007;13(26):3531-9.
46. Bergman JJ, Burgemeister L, Bruno MJ, Rauws EA, Gouma DJ, Tytgat GN, et al. Long-term follow-up after biliary stent placement for postoperative bile duct stenosis. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(2):154-61.
47. Polese L, Cillo U, Brolese A, Boccagni P, Neri D, Bassi D, et al. Endoscopic treatment of bile duct complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(6):1942-4.
48. Dumonceau JM, Deviere J, Delhaye M, Baize M, Cremer M. Plastic and metal stents for postoperative benign bile duct strictures: the best and the worst. *Gastrointest Endosc.* 1998;47(1):8-17.
49. Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(2):162-8.
50. Draganov P, Hoffman B, Marsh W, Cotton P, Cunningham J. Long-term outcome in patients with benign biliary strictures treated endoscopically with multiple stents. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(6):680-6.
51. Gwon DI, Shim HJ, Kwak BK. Retrievable biliary stent-graft in the treatment of benign biliary strictures. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(9):1328-35.
52. Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR, Cunningham JT, Draganov P. Long-term outcomes for patients with post-liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(3):374-9.
53. Tarantino I, Amata M, Cicchese N, Ligresti D, Barresi L, Granata A, et al. Sequential multistenting protocol in biliary stenosis after liver transplantation: a prospective analysis. *Endoscopy.* 2019;51(12):1130-5.
54. Cantu P, Tarantino I, Baldan A, Mutignani M, Tringali A, Lombardi G, et al. Endotherapies for biliary duct-to-duct anastomotic stricture after liver transplantation: Outcomes of a nationwide survey. *Liver Int.* 2019;39(7):1355-62.
55. Shehta A, Elshobari M, Salah T, Sultan AM, Yasen A, Elsadany M, et al. Predictive factors of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis for biliary complications in living-donor liver transplantation recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2023;35(4):359-64.
56. Iakova P, Awad SS, Timchenko NA. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBPalpha growth arrest. *Cell.* 2003;113(4):495-506.

57. Le Couteur DG, Fraser R, Cogger VC, McLean AJ. Hepatic pseudocapillarisation and atherosclerosis in ageing. *Lancet*. 2002;359(9317):1612-5.
58. Michael FA, Friedrich-Rust M, Erasmus HP, Graf C, Ballo O, Knabe M, et al. Treatment of Non-Anastomotic Biliary Strictures after Liver Transplantation: How Effective Is Our Current Treatment Strategy? *J Clin Med*. 2023;12(10).
59. Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, Nachbaur K, Koenigsrainer A, Margreiter R, et al. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(5):718-25.
60. Rizk RS, McVicar JP, Emond MJ, Rohrmann CA, Jr., Kowdley KV, Perkins J, et al. Endoscopic management of biliary strictures in liver transplant recipients: effect on patient and graft survival. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(2):128-35.

## **7 Danksagungen**

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner ganzen Familie, insbesondere bei meinen Eltern für ihre unermüdliche Unterstützung bedanken.

Für die fachliche Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit möchte ich mich insbesondere bei meinem Betreuer herzlich bedanken, der mir bei Fragen stets zur Seite stand.