



**Ischämische Fernpräkonditionierung („Remote Ischemic Preconditioning“, RIPC) versus „sham“-Kontrolle zur Reduktion der Anastomoseninsuffizienzrate nach Ösophagusresektion bei Ösophaguskarzinom: Eine prospektive, randomisiert-kontrollierte, 3-fach verblindete klinische Phase III Monocenter Pilot-Studie**

Autor: Hannah Lisa Brodrecht

Institut / Klinik: Chirurgische Klinik

Doktorvater: Prof. Dr. J. Hardt

Die Ösophagusresektion, als zentrale Therapie des Ösophaguskarzinoms, gilt als einer der komplexesten viszeralchirurgischen Eingriffe mit einer Komplikationsrate von bis zu 60 %. Dabei stellt die Anastomoseninsuffizienz mit einer Inzidenz von 0 – 49 % eine der häufigsten und gefürchtetsten Komplikationen dar. Akut kann sie lebensbedrohliche Sekundärkomplikationen bis hin zur Sepsis mit tödlichem Multiorganversagen nach sich ziehen. Auch langfristig leiden Patient\*innen nach einer AI häufiger unter einem schlechteren funktionellen Outcome und geringerem Langzeitüberleben. Ischämische Verhältnisse im Bereich der Anastomose sind eine der Hauptursachen für die Entwicklung einer Nahtinsuffizienz. Ischämische Fernpräkonditionierung (engl. Remote ischemic preconditioning, RIPC) ist eine experimentelle Methode zur Reduktion von Ischämie-Reperfusions-Schäden. Dabei werden an einem vom Zielorgan entfernten Organ („remote“) vor Eintritt des schädlichen ischämischen Ereignisses („pre“) kurze Zyklen von nicht-schädlichen ischämischen Reizen induziert. Dadurch werden körpereigene Wirkmechanismen ausgelöst, die die Resilienz des Zielorgans gegen Ischämie-Reperfusions-Schäden erhöhen. Diese protektive Wirkung konnte bereits an verschiedenen Organ systemen gezeigt werden. Diese Studie untersuchte als erste randomisiert kontrollierte dreifach verblindete Pilotstudie RIPC zur Reduktion der Anastomoseninsuffizienzrate innerhalb von 90 Tagen postoperativ bei Patienten nach onkologischer Ösophagusresektion. Als sekundäre Endpunkte wurden die postoperative 90-Tage-Morbidität und -Mortalität nach Clavien-Dindo sowie die Krankenhausverweildauer untersucht. Zudem erfolgte die Analyse der Patientenserien auf HMGB1 sowie VEGF.

Von Dezember 2019 bis Februar 2022 wurden 55 Patient\*innen im Rahmen der Studie untersucht. Die Anastomoseninsuffizienzrate war in beiden Gruppen vergleichbar (RIPC n = 9, 32 %; vs. Kontrolle n = 9, 35 %; p = 0,847). Die Diagnose der Anastomoseninsuffizienz erfolgte in der RIPC-Gruppe im Median fünf Tage später als in der Kontrollgruppe (RIPC 9 (4 - 23) Tage vs. Kontrolle 4 (2 - 10) Tage, p = 0,013). Der Schweregrad der Anastomoseninsuffizienz, die postoperative 90-Tages-Morbidität und Mortalität sowie die Krankenhausverweildauer zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen RIPC- und Kontrollgruppe. Lediglich die Dauer der intensivmedizinischen Versorgung war in der RIPC-Gruppe im Median um 38 Tage kürzer als in der Kontrollgruppe (RIPC n = 5, 1 (1 - 13) Tage vs. Kontrolle n = 5, 39 (11 - 44) Tage, p = 0,021). Die Analyse der Patientenserien auf VEGF und HMGB1 ergab keine signifikanten Unterschiede. Als Pilotstudie erwies sich die Durchführung der Studie als gut machbar. Es konnten keine Komplikationen in Zusammenhang mit der Studienintervention identifiziert werden.

In Zusammenschau könnte das spätere Auftreten der Insuffizienz sowie die Verkürzung der intensivstationären Versorgung Hinweis auf einen - zumindest vorübergehenden - protektiven Effekt von RIPC geben. Aufgrund der kleinen Fallzahl der Studie sind die Ergebnisse jedoch vorsichtig zu beurteilen. Eine Empfehlung zur klinischen Anwendung von RIPC kann anhand dieser Studie nicht getroffen werden. Eine Vielzahl an Faktoren wird diskutiert, die Mechanismen von RIPC zu beeinflussen und das Ausbleiben signifikanter Ergebnisse auch an anderer Organ systeme trotz positiven Tiermodellstudien zu begründen. Weitere Studien sind nötig, um potenzielle Störfaktoren von RIPC zu analysieren sowie die Dauer und Anzahl der RIPC-Zyklen mit der größten Effektstärke zu evaluieren. Erst dann ist eine multizentrische Studie sinnvoll, um die Effekte von RIPC auf die Anastomosenheilung bei Ösophagusresektionen erneut zu untersuchen.