

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor der Einrichtung

Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki

Klinische Relevanz der ISGPF-Klassifikation und Analyse prädiktiver Faktoren bei postoperativer Pankreasfistel nach Pankreaschirurgie

Dissertation

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

vorgelegt von:

Katja Kloth
aus Hannover

Hamburg 2012

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.03.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. M. Bockhorn

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. C. Zöllner

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. T. Strate

Datum der mündlichen Prüfung: 21.03.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2. Einleitung	3
2.1 Einführung in das Themengebiet Pankreas	3
2.1.1 Das Pankreas.....	3
2.1.2 Historie der Pankreasbeschreibung	3
2.1.3 Erkrankungen des Pankreas	3
2.1.3.1 Die Chronische Pankreatitis	4
2.1.3.2 Das Pankreaskarzinom.....	5
2.2 Therapieoptionen	6
2.3 Definition einer Pankreasfistel.....	7
2.4 Herleitung einer Aufgabenstellung	10
3. Material & Methoden	11
3.1 Ziele der vorliegenden Studie.....	11
3.2 Allgemeines Studiendesign	11
3.2.1 Untersuchungsgruppen.....	13
3.2.2 Explorative Analyse.....	13
3.2.3 Auswertung und Statistik.....	13
3.3 Betrachtete Parameter	14
3.3.1 Präoperative Parameter	14
3.3.2 Operative Parameter	14
3.3.3 Postoperative Parameter	14
3.4 Operationsmethoden.....	15
3.4.1 Operationsverfahren für Chronische Pankreatitis	15
3.4.1.1. Kombination aus Resektion und erweiterter Drainage (DEPKR, Frey, Hamburg).....	16
3.4.1.2 Resezierende Verfahren (PPPD, Whipple).....	18
3.4.2 Operationsverfahren für maligne Prozesse am Pankreaskopf.....	19
3.5 Ergebnis-Daten und Analysen.....	21
4. Ergebnisse	22
4.1 Klinisch-pathologische Daten der Patienten, die Pankreaschirurgie bekamen	22
4.2 Kollektiv der Patienten, welche eine POPF entwickelten	22
4.3 Klinisch-pathologische Daten der POPF-Patienten, welche eine Reoperation benötigten.....	25

4.4 Vergleich der Patientenkollektive <i>Reoperierte vs. Konservative</i>	27
4.5 Klinisch-pathologische Daten der Patienten, welche als Folge der POPF im Krankenhaus verstarben	34
4.6 Bezug zwischen klinisch-pathologischen Daten und der ISGPF-Klassifikation	34
4.7 Resultate der Überlebens-Analysen.....	39
4.8 Univariate und multivariate Analysen	40
5. Diskussion	43
6. Zusammenfassung	54
Abkürzungsverzeichnis	I
Anhangsverzeichnis	II
Literaturverzeichnis	III
Danksagung	X
Lebenslauf	XI
Eidesstattliche Versicherung	XII
Veröffentlichungen	XIII

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die erste Pankreatikoduodenektomie wurde 1912 im Auguste-Viktoria-Krankenhaus in Berlin von Walter Kausch durchgeführt. Aufgrund der hohen intraoperativen Mortalität von 100% fand diese Operation zunächst keine Anwendung. Palliative Operationen wie biliäre Anastomosen und/oder Gastroenterostomien zur Wiederherstellung der Nahrungspassage wurden stattdessen favorisiert. Erst die Veröffentlichung von drei erfolgreichen Pankreatikoduodenektomien durch Allen O. Whipple 1935 in den USA begründete den eigentlichen Beginn der resezierenden Pankreaschirurgie und stellt bis heute die Standardoperation beim Pankreaskopfkarzinom dar (Schmied et al. 2004).

Seitdem hat sich vieles im Bereich der Pankreaschirurgie verändert. OP-Standards wurden eingeführt, das perioperative Management optimiert, die OP-Techniken verbessert und verfeinert und die Chirurgen technisch besser ausgebildet (Diener et al. 2011, Friess et al. 2003, Kubota 2011). Die perioperative Mortalität liegt heute bei Pankreasoperationen in Zentren mit hoher Fallzahl unter 5% (0-6%), während die perioperative Morbidität noch immer 30 bis 60% beträgt (Bassi et al. 2005, Büchler et al. 2000, Yoshioka et al. 2010).

Im Vergleich mit anderen viszeralchirurgischen Eingriffen zählen Operationen am Pankreas somit nach wie vor zu denjenigen Operationen mit den höchsten perioperativen Mortalitäts- und Morbiditätsraten (Farley et al. 1996, Standop et al. 2009). Die Gründe für den hohen Grad an postoperativen Komplikationen liegen zum einen in der Komplexität des Eingriffes, welcher verschiedene Formen von Anastomosen beinhaltet, zum anderen in der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung, welche die Patienten schon präoperativ schwächt. Einen weiteren Grund stellt das Patientenkollektiv, welches sich in einem fortgeschrittenen Altersabschnitt befindet, dar. Als häufigste Komplikationen sind Blutungen, Abszesse und Fisteln anzuführen (Standop et al. 2009).

Diese Arbeit konzentriert sich auf die postoperative Komplikation der Pankreasfistel, welche mit einer Inzidenz von 2-20% (Bassi et al. 2005) eine der häufigsten bedeutenden Komplikationen darstellt. Die postoperative Pankreasfistel (POPF) ist ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild, das durch intraabdominelle Abszesse, Wundinfektionen und Blutungen verkompliziert werden kann. Zudem kann es die Krankenhausverweildauer und den Verbrauch von Gesundheitsressourcen, beziehungsweise die Kosten, in die Höhe treiben (Rodriguez et al. 2006, Yoshioka et al. 2010).

Trotz intensiver Forschung zur Vermeidung des Auftretens von POPF an den Zentren für Pankreaschirurgie mit hohen Fallzahlen liegen bis dato wenig verlässliche Daten bezüglich einer adäquaten Abschätzung des klinischen Verlaufs nach Entstehen einer POPF und der damit einhergehenden optimalen Therapie vor.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der folgenden Fragestellung: Welche klinischen und/oder laborchemischen Marker können dem behandelnden Arzt als prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer komplizierten postoperativen Pankreasfistel dienen? Zu welchem Zeitpunkt sollte eine eventuelle Reoperation eingeleitet werden? Inwiefern korrelieren klinische Parameter, Ergebnisse (*Outcome*) und Gesamtüberleben der Patienten mit den Schweregraden, welche durch die Klassifikation der Internationalen Studiengruppe für Pankreasfisteln (ISGPF-Klassifikation) definiert wurden?

2. Einleitung

2.1 Einführung in das Themengebiet Pankreas

2.1.1 Das Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse (im Weiteren *Pankreas*) liegt im Retroperitoneum in Höhe des 1.-2. Lendenwirbelkörpers an der dorsalen Wand der Bursa omentalis. Unterschieden werden ein Caput-, Corpus- und Cauda-Bereich. Der Caput befindet sich innerhalb des duodenalen „C“ und erstreckt sich nach kaudal als Processus uncinatus. Der Corpus beginnt in Höhe der Überkreuzung der A. und V. mesenterica superior und erstreckt sich in Richtung Milzhilus, wo er in den Cauda-Bereich übergeht. Arteriell versorgt wird das Pankreas aus dem Truncus coeliacus und seinen Hauptstämmen sowie der A. mesenterica superior. Die venöse Drainage erfolgt über die Vv. lienalis und mesenterica superior sowie über die aus beiden Gefäßen hervorgehende V. porta. Die Lymphgefäße des Pankreas verlaufen parallel zu den großen Blutgefäßen.

Embryologisch entwickelt sich das Pankreas aus einer ventralen und einer dorsalen Anlage und besitzt aus diesem Grund zwei Ausführungsgänge, den Ductus pancreaticus (Ductus Wirsungianus), welcher gemeinsam mit dem Ductus choledochus in die Papilla Vateri mündet, sowie den Ductus pancreaticus accessorius (Santorini), welcher in die Papilla duodeni minor mündet (Henne-Bruns et al. 2008).

2.1.2 Historie der Pankreasbeschreibung

Das Pankreas wurde erstmalig in der westlichen Zivilisation von einem Griechen namens Herophilus (335 – 280 BC), Anatom und Chirurg, identifiziert. Einige hundert Jahre später gab Ruphus, ein anderer griechischer Anatom, dem Pankreas seinen Namen. Der Terminus „Pankreas“ stammt von dem Griechischen πᾶν ("ganz", "alles"), and κρέας ("Fleisch") – wahrscheinlich aufgrund seiner *fleischigen* Konsistenz (Agnes 1999, Harper 2001).

2.1.3 Erkrankungen des Pankreas

Pankreopathologien können sowohl den exo-, als auch den endokrinen Teil des Organs betreffen. Endokrine Pathologien betreffen in erster Linie den Glukosestoffwechsel und gehen in der Regel ohne Organdestruktion einher. Bei Erkrankungen des exokrinen Teils lassen sich neoplastische (zystische, muzinös-zystische, Azinuszell-Karzinome,

intraduktale Karzinome, Adenome, Papillome, u.a.) und chronisch-inflammatorische Prozesse unterscheiden. In Deutschland werden pro Jahr ca. 23 pro 100.000 Einwohner mit einem Pankreaskarzinom (PCA) oder chronischer Pankreatitis (CP) diagnostiziert: 15 pro 100.000 pro Jahr mit einer Form des PCA und 8 pro 100.000 pro Jahr mit der Diagnose einer CP. Auf Grund der unterschiedlichen Ätiologie handelt es sich bei diesen beiden Krankheiten um prognostisch gänzlich verschiedene Krankheitsbilder: Das Pankreaskopfkarzinom hat eine 3-, bzw. 5-Jahres-Überlebensrate von 30%, bzw. 10 – 15% nach R0-Resektion und erfolgter adjuvanter Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit bei R0-Resektion beträgt 17 bis 28 Monate; bei R1/2-Resektion zwischen 8 und 22 Monaten. Bei der chronischen Pankreatitis beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 20-30%, je nach Schweregrad und Komplikationen (Henne-Bruns et al. 2008, Lee et al. 2012).

2.1.3.1 Die Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis ist ein überwiegend chronisch entzündlicher Prozess, bei welchem, nach Destruktion und Fibrosierung, ein progressiver Verlust der exokrinen Pankreasfunktion sowie im Spätstadium auch der endokrinen Drüsenfunktion erfolgt. Hauptauslöser ist in Europa und den USA zu 70% der Alkoholabusus, in 25% wird eine idiopathische Genese angenommen. In 5% liegen seltene Ursachen wie beispielsweise Heredität oder embryologische Entwicklungsstörungen (Pancreas divisum) vor, in 2% wird eine autoimmune Genese diskutiert (Adsay et al. 2005, Kim et al. 2010). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 35-55 Jahren und die Lebenserwartung ist um 10-20 Jahre reduziert (Bachmann et al. 2012). Diagnostisch finden sich bei ca. 30% der Patienten in der Abdomenübersichtsaufnahme diffuse oder fokale Kalkablagerungen in der Pankreasregion („Kalkspritzernekrosen“) (Henne-Bruns et al. 2008). Das Leitsymptom der chronischen Pankreatitis ist der rezidivierende Schmerz, welcher Stunden bis Tage andauern kann. Er tritt in über 90% der Fälle auf und ist im tiefen Oberbauch lokalisiert. Der Schmerz strahlt charakteristischerweise gürtelförmig in den Rücken aus. Postprandialer Schmerz, Nahrungsintoleranz gegen Fett, Maldigestion, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Steatorrhoe, Diarrhoe, Meteorismus, Insulinmangeldiabetes und eventuell rezidivierender Ikterus stellen weitere Symptome der Erkrankung dar. Das Krankheitsbild der Maldigestion ist erst zu beobachten, wenn die exokrine Pankreasfunktion auf unter 10% gesunken ist. Bei circa einem Drittel der Patienten tritt bei fortgeschrittener Erkrankung ein Insulinmangeldiabetes auf (Herold et al. 2010).

2.1.3.2 Das Pankreaskarzinom

Benigne wie maligne Neoplasien des Pankreas können sowohl vom exokrinen als auch vom endokrinen Anteil des Organs ausgehen. Das Pankreaskarzinom ist nach dem Kolon- und Magenkarzinom der dritthäufigste gastrointestinale Tumor (Jemal et al. 2010). Die Inzidenz liegt in der Bundesrepublik Deutschland bei 15/100.000/Jahr, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (1,5:1) (Henne-Bruns et al. 2008, Herold et al. 2010). Ausgangspunkt ist in 90% das Epithel der kleinen Pankreasgänge (duktales Karzinom) und in 10% das Azinusepithel (azinäres Karzinom). Neuroendokrine Karzinome wie das Insulinom und das Gastrinom sind im Vergleich zum Adenokarzinom selten (Sebens und Schäfer 2011). Während die Ätiologie weitgehend unbekannt ist, gelten Rauchen, fettthaltige Nahrung und erhöhter Alkoholkonsum als Risikofaktoren. Der Tumor findet sich zu 65% im Bereich des Caput, in 30% im Corpus-/Cauda-Bereich und in 5% isoliert im Cauda-Bereich.

Klinische Symptome können Gewichtsverlust und Nachtschweiß sowie Übelkeit, Ikterus und in bis zu 50% der Fälle ein positives Courvoisier-Zeichen sein. Dieses Zeichen beschreibt eine prall-elastisch tastbare Gallenblase in Kombination mit einem Ikterus, in Folge eines tumorbedingten Verschlusses des Ductus choledochus (Herold et al. 2010). Da sich die klinische Symptomatik meist sehr spät manifestiert, ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 85% der Patienten bereits ein die Organgrenzen überschreitendes Wachstum, beziehungsweise eine Metastasierung, nachweisbar. Dementsprechend sind nur 5-10% aller Pankreaskarzinome und nur 25% der Pankreaskopfkarzinome resektabel (Vincent et al. 2011). Limitierende Faktoren sind Fernmetastasen und eine komplexe Gefäßinfiltration (Friess et al. 2003). Wegweisend in der Diagnosestellung ist eine Computertomographie des Abdomens. Hierbei kann sowohl die lokale Tumorausdehnung als auch das Vorhandensein potentieller Fernmetastasen in einer Untersuchung beurteilt werden. Fakultativ kann eine endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) zur Beurteilung der Gallengänge erfolgen (Darge und Anupindi 2009, Herold et al. 2010, Sugimoto 2010). Eine Feinnadelpunktion zur Sicherung der Diagnose wird aufgrund des Risikos der Tumorzellverschleppung kontrovers diskutiert (Henne-Bruns et al. 2008).

2.2 Therapieoptionen

Je nach Indikation, bzw. zugrundeliegender Erkrankung unterscheidet sich die Zielsetzung der Therapie. Ziel bei Patienten mit einem pankreatischen Adenokarzinom ist die möglichst radikale onkologische Resektion zur Kuration. Bei der chronischen Pankreatitis wird dagegen keine radikale onkologische Resektion vorgenommen. Das primäre Ziel einer chirurgischen Intervention bei der chronischen Pankreatitis ist die Schmerzbekämpfung durch Wiederherstellung der Drainage von Pankreassekreten aus dem häufig obliterierten Gangsystem. Zusätzlich wird in der Regel der Pankreaskopf als sogenannter Schrittmacher der fortschreitenden Entzündungsreaktion reseziert (Bachmann et al. 2011, Bapat et al. 2001). Indikationen zur chirurgischen Intervention können Karzinomverdacht, chronische Schmerzzustände durch Pankreasgangstenosen, Pankreaspseudozysten, pankreatogener Aszites, Gallenwegs- oder Magenausgangsstenosen sowie Milzvenenthrombosen sein.

Bei Stenosen des Gangsystems ist ein endoskopisch eingelegter Katheter oder eine Drainageoperation nach Puestow indiziert. Bei den Verfahren nach Duval und Puestow wird der Gang partiell entlastet: Bei einer kurzstreckigen Stenose im Pankreaskopfbereich ist vielfach eine Entlastung der peripher gestauten Gangabschnitte durch endoskopische Einlage eines Katheters in den Pankreasgang zu erreichen. Seit 75 Jahren wurden diese Prozeduren von Duval und Zollinger angewandt. In 60-80% wird eine Schmerzreduktion beim Patienten erreicht (Duval 1954). Im Falle von Gangeinbrüchen im Cauda-Bereich bietet sich eine Resektion eben dieses und die Anlage einer Pankreatikojejunostomie (Roux-Y-Technik) an. Bei entzündlichen Prozessen im Caput kann eine duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR) oder pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD) notwendig werden (Bachmann, Izbicki und Yekebas 2008, Bachmann et al. 2011, Izbicki et al. 1995). Vor allem im anglo-amerikanischen Raum wird nach wie vor die PPPD als operative Variante präferiert (Bapat et al. 2001, Henne-Bruns et al. 2008, Löser et al. 2007).

Die Therapie des Pankreaskarzinoms hingegen kann kurativ ausschließlich chirurgisch erfolgen. Eine rein internistisch-onkologische Therapie ist als palliativ zu verstehen (Oettle et al. 2007). Die Resektabilitätsrate aller Adenokarzinome des Pankreas beträgt 10%. Eine exakte Beurteilung der Ausdehnung und der Resektabilität ist häufig nur durch eine explorative Laparotomie zu klären, wobei die Resektabilitätsrate intraoperativ

bei ca. 70% liegt. Der limitierende Faktor für die Resektabilität ist die Gefäßinfiltration im Bereich des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior (Friess et al. 2003).

Pankreaskopfkarzinome werden durch eine partielle Duodenopankreatektomie oder PPPD entfernt. Im Corpus-/Cauda-Bereich ist hingegen die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie das Standardverfahren. Die erweiterte Lymphknotendisektion führt nach den Ergebnissen zweier randomisierter Studien zu keiner Prognoseverbesserung (Pedrazzoli et al. 1998).

Ist der Tumor nicht resektabel, empfiehlt sich häufig die Anlage einer biliodigestiven Anastomose und/oder Gastroenterostomie. Die biliodigestive Anastomose verhindert einen Verschlussikterus, welcher durch eine tumorbedingte Verlegung des Hauptgallenganges, bzw. der Papilla Vateri, entstehen könnte. Die Gastroenterostomie entlastet eine potentiell tumorbedingte Magenausgangsstenose und gewährleistet eine ungehinderte Nahrungspassage (Schmoll 2005). Beide zuvor genannten Prozeduren sind als palliativ zu verstehen; in aller Regel erfolgt keine Tumorresektion.

Zur weiteren palliativen Therapie gehört in jedem Fall eine umfassende Schmerztherapie, welche bei Nicht-Ansprechen auf einen Periduralkatheter, eine Truncus coeliacus-Blockade oder eine lokale Radiatio ausgeweitet werden kann (Henne-Bruns et al. 2008).

2.3 Definition einer Pankreasfistel

Aus mehreren Studien geht des Weiteren eine Unsicherheit, den genauen Terminus der Pankreasfistel betreffend, hervor. Es besteht eine beträchtliche Überschneidung der Definitionen und des Gebrauchs der Termini wie *Fistel*, *Leck*, *Leckage* und *Anastomoseninsuffizienz*, beziehungsweise *Pankreasnahtinsuffizienz*. Diese Begriffe wurden folglich als austauschbar gewertet und die Mehrzahl der ISGPF-Chirurgen gab an, den Terminus *Fistel* zu bevorzugen (Bassi et al. 2005, Traverso et al. 2004).

Fistelraten nach resezierenden Pankreasoperationen, erhoben in verschiedenen Zentren, Städten und Ländern, rangieren zwischen 2 und 20%. Diese hohen Diskrepanzen in spezialisierten Zentren mit hoher Fallzahl entstehen wahrscheinlich in erster Linie durch uneinheitliche Definitionen (Bassi et al. 2004).

2004 wurde erstmals im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz eine allgemeingültige, einfach zu handhabende und klinisch relevante Definition für postoperative Pankreasfisteln (POPFs) beschlossen. Aufgrund schlechter internationaler Vergleich-

barkeit vieler unizentrischer Klassifikationen wurde eine einheitliche Einteilung der POPF eingeführt – die ISGPF-Klassifikation (*International Study Group of Pancreatic Fistula*).

Bassi und Kollegen (2004) untersuchten in einer Studie 242 Patienten nach pankreaschirurgischen Eingriffen, welche nach 4 verschiedenen Definitionen der POPF klassifiziert wurden. In die Definitionen gingen die Zeitachse und das Volumen der sezernierten Flüssigkeit, nicht aber die Amylasekonzentration in der Drainage, bzw. im Serum, ein – für die Amylase waren ihnen die bisherigen Recherchen zu ungenau und die festgelegten Grenzen für die Laborwerte (*cut-off-Level*) zu willkürlich gewählt. Die Inzidenzen der POPFs bewegten sich je nach Definition zwischen 9,9 und 28,5% (Bassi et al. 2004).

Die allgemeine Definition einer Pankreasfistel ist eine abnorme Verbindung zwischen dem Pankreasgangepithel und einer anderen epithelialen Oberfläche, welche vom Pankreas stammende, enzymreiche Flüssigkeit enthält. Die Definition einer postoperativen Pankreasfistel (POPF) jedoch beinhaltet die misslungene Ausheilung der pankreatikoenterischen Anastomose oder auch ein parenchymales Leck, welches nicht zwingend mit der Anastomose kommuniziert.

Die Verdachtsdiagnose POPF kann auf mehreren klinischen oder laborchemischen Befunden beruhen: Die Drainage des Patienten kann eine gewisse Menge Flüssigkeit fördern, oder auch zu einem Zeitpunkt nach einem bestimmten post-operativen Tag (POD) noch fördern, die Konzentration der Amylase in der Drainage kann im Vergleich zur Serum-Amylase erhöht sein, die geförderte Flüssigkeit kann grünlich-gallig, dunkelbraun, glasklar oder milchig sein. Der Patient kann Schmerzen im Bereich des Abdomens, eine verminderte Verdauungsfunktion, eine Magenentleerungsstörung, Fieber über 38°C, eine Leukozytose über 10.000 Zellen/ μ l oder einen erhöhten CRP aufweisen.

Mit der Zielsetzung, aus der Vielzahl dieser Befunde die spezifische Diagnose POPF objektiv stellen zu können, wurde auf der Konferenz eine klare Definition festgelegt:

„Die Förderung jedweder Flüssigkeit in einer messbaren Volumeneinheit am dritten postoperativen Tag oder später mit einer Amylasekonzentration, welche höher ist, als das Dreifache der oberen, normalen Serum-Amylase-Aktivität (120 U/l), also >360 U/l“ (Bassi et al. 2005).

Ausgehend von dieser Definition wird die Einstufung der betroffenen Patienten vorgenommen. Da diese weitgefassete Definition eine Gruppe von Patienten umfasst, welche ein sehr heterogenes Beschwerdebild zeigt, wurde diese Definition noch weiter nach Schweregraden untergliedert in POPF-Gruppe A, B und C (Bassi et al. 2005).

Wie in Tabelle 1 dargestellt wird, sind Patienten mit postoperativen Pankreasfisteln der Gruppe A - auch *transiente Fistel* genannt - in einem guten Allgemeinzustand (AZ), benötigen keine spezifische Behandlung, erfordern nur kleinere Abweichungen des ursprünglichen Behandlungsplans, werden weiter oral ernährt, zeigen ein unauffälliges CT, erfordern keine Reoperation, mussten nicht länger im Krankenhaus verbleiben, die Drainagen konnten frühzeitig entfernt werden, und sie zeigen keine höhere Mortalität.

In Gruppe B muss eine Änderung in der Behandlung des Patienten vorgenommen werden; oft muss der Patient nüchtern bleiben und erhält parenterale Substitution, die Drainagen müssen meist *in situ* verbleiben und bei unzureichender Drainage kann im CT eine Flüssigkeitsansammlung auffällig sein. Bei Fieber und Leukozytose kann eine Antibiose indiziert sein, eventuell kombiniert mit Somatostatin-Analoga. Die Patienten verweilen oft länger im Krankenhaus oder werden nach Entlassung erneut vorstellig. Viele können mit der/den Drainagen *in situ* entlassen werden und in einer ambulanten Umgebung weiterbehandelt werden.

Sobald eine invasive Therapiemaßnahme notwendig wird, ändert sich die Diagnose des Patienten von einer Grad A- oder B-POPF zu einer Grad C-POPF.

In der Gruppe der C-Fisteln ist eine gravierende Abweichung vom ursprünglichen Therapieplan erforderlich. Die klinische Stabilisierung des Patienten hat jetzt oberste Priorität. Die klinischen Maßnahmen sind umfassend und beinhalten Nüchternheit, komplette parenterale oder enterale Ernährung, IV-Antibiose, Octreotid-Gabe und oft die Verlegung auf eine Intensivstation. Das CT zeigt üblicherweise Ansammlungen von peripankreatischer Flüssigkeit, welche eine perkutane Drainage erfordern.

Ein sich verschlechternder AZ, zusammen mit einer Grad C-Fistel, und Zeichen einer Sepsis, bzw. eines Organversagens, kann aus drei Gründen zu einer erneuten chirurgischen Intervention führen: Der Versuch der Reparatur bzw. Neuanlage der insuffizienten Pankreasnaht, der Ansatz einer Konversion der Anastomose (bspw. von einer Pankreatikojejunostomie zu einer Pankreatikogastrostomie) oder die komplette Restpankreatek-

tomie. In dieser Patientengruppe der Reoperierten treten öfter assoziierte Komplikationen und eine erhöhte postoperative Mortalität auf (Bassi et al. 2004, Bassi et al. 2005).

Tabelle 1: Wichtigste Kriterien zur POPF-Schweregradeinteilung (Bassi et al. 2005)

Grad	A	B	C
Klinischer AZ	gut	meist gut	krank/schlecht
Spezielle Behandlung*	nein	ja/nein	ja
US/CT (falls durchgeführt)	negativ	negativ/positiv	positiv
Verbleibende Drainage (nach 3 Wochen)**	nein	meist ja	ja
Reoperation	nein	nein	ja
Tod in Beziehung zu POPF	nein	nein	möglicherweise ja
Zeichen einer Infektion	nein	ja	ja
Sepsis	nein	nein	ja
Wiederaufnahme	nein	ja/nein	ja/nein

US, Ultraschall; CT, Computertomographie; POPF, Postoperative Pankreasfistel teilweise (periphere) oder totale parenterale Ernährung, Antibiose, enterale Ernährung, Somatostatin-Analoga und/oder minimal-invasive Drainage** mit oder ohne Drainage in situ*

2.4 Herleitung einer Aufgabenstellung

In dieser Arbeit konzentrieren sich die Analysen auf Pankreasoperationen, denen ein Pankreaskopfkarcinom oder eine chronische Pankreatitis zugrunde lag, deren Operation die Anlage einer Pankreasanastomose beinhaltete und in deren postoperativem Verlauf sich eine Pankreasfistel entwickelte.

Fragestellungen dieser Arbeit befassten sich mit der Inzidenz der Pankreasfisteln nach operativen Eingriffen am Pankreas am Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, (UKE) zwischen 1992 und 2009. Des Weiteren wurde eine Klassifizierung dieser Fisteln, entsprechend der aktuellen ISPGF-Klassifikation, vorgenommen. Diese wurde im Hinblick auf die Korrelation von A, B, und C-Fisteln mit deren *Outcome* verglichen – im Speziellen das peri- und postoperative Überleben sowie die perioperative Morbidität und Mortalität.

3. Material & Methoden

3.1 Ziele der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Studie wurde am Patientengut der Abteilung für Allgemein-, Thorax- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Eppendorf eine retrospektive Analyse der Patienten mit resezierenden Eingriffen am Pankreas durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Analyse der laborchemischen und klinischen Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten im prä- und postoperativen klinischen Verlauf des Patientenkollektivs durchgeführt. Diese diente der statistischen Auswertung und Identifizierung potentieller prädiktiver Marker, welche eine Entscheidungsfindung hinsichtlich der Durchführung einer Reoperation vereinfachen sollten:

Können prädiktive klinische und/oder laborchemische Parameter bei Patienten mit POPF identifiziert werden, die den klinischen Verlauf vorhersagen? Erlauben diese damit zum Zeitpunkt der Fisteldiagnose bereits eine Aussage über die zu erwartende Morbidität und Mortalität? Sollte eine Reoperation auf Grund der Pankreasfistel vorgenommen werden? Zu welchem Zeitpunkt sollte diese Revision durchgeführt werden? Auf welchen klinischen und/oder laborchemischen Parametern sollte diese Entscheidung beruhen?

Bezugnehmend auf die Reoperationen analysiert diese Arbeit im Speziellen auch diejenigen Fälle, bei denen eine Totalpankreatektomie vorgenommen wurde, im Hinblick auf Indikation, Zeitpunkt, Verlauf und *Outcome*.

Zusätzlich wurden nach Identifikation der Prognosefaktoren Vergleiche bezüglich der Krankenhaussterblichkeit, der Morbidität und der Mortalität, der Re-Operationsraten, des Zeitpunktes bis zum Ausheilen der Anastomose sowie des Gesamtüberlebens angestellt.

3.2 Allgemeines Studiendesign

Die Studie wurde als retrospektive explorative Datenanalyse durchgeführt. Als Datengrundlage dienten die Papierakten ehemaliger Patienten aus den Archiven des UKE, sowie die prospektiv geführte elektronische Datenbank der Abteilung für Allgemein-, Thorax- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Eppendorf, in welcher die erhobenen

Patientendaten unter Zuhilfenahme der Kurven und Krankenakten im laufenden Behandlungsprozess fortlaufend und prospektiv erfasst werden.

Aus dem Kollektiv von 1966 Patienten, welche zwischen 1992 und 2009 am UKE eine Pankreasoperation mit Resektion des Pankreaskopfes erfahren haben, wurden diejenigen selektiert, welche im postoperativen Verlauf eine Pankreasfistel entwickelten. Zur Diagnose einer POPF wurde die Definition der ISGPF-Klassifikation angewandt (Bassi et al. 2005). Patienten, welche vor 2005 operiert wurden, wurden im Nachhinein entsprechend der ISGPF-Klassifikation klassifiziert. Patienten mit Totalpankreatektomien, multi-viszeralen Resektionen (Colon, Niere, Nebenniere) und Links-/Pankreasschwanzresektionen wurden von der Analyse ausgeschlossen.

In das Kollektiv wurden 276 Patienten aufgenommen, die von März 1992 bis März 2009 am Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie operiert wurden. Bis 2003 wurden diese Daten in Form von Papierakten erfasst und so auch in dieser Studie ausgewertet. Seit 2003 erfolgt die lückenlose Erfassung der Patientendaten in Form eines elektronischen Krankenhausinformationssystems (KIS) mit einer teilweise elektronisch geführten Krankenakte, aus der folglich die restlichen Daten gewonnen wurden. Der Zustand sowie die klinischen und laborchemischen Parameter des Patienten wurden an bestimmten Stichtagen im Rahmen dieser Studie betrachtet: Zum Zeitpunkt der Aufnahme, bei Manifestation der Fistel (*onset*), am Tag der Reoperation und zum Zeitpunkt der Entlassung, beziehungsweise dem Todeszeitpunkt. Serum-Enzym-Diagnostik und Amylase-Spiegel in den Drainagen wurden frühestens am 3. postoperativen Tag bestimmt. Um die Amylase-Konzentrationen zu bestimmen, wurden 10ml Flüssigkeit aus der Drainage untersucht. Alle weiteren Analysen basierten auf den ursprünglichen Laboruntersuchungen sowie dem klinischen Zustand des Patienten.

Eine postoperative Blutung wurde nach der ISGPS-Klassifikation (*International Study Group of Pancreatic Surgery*) definiert: Eine leichte Blutung entsprach einem Hämoglobin-Abfall von <3 mg/dl postoperativ. Eine Abnahme des Hämoglobins um >3 mg/dl wurde als schwere Blutung definiert, unabhängig davon, ob die Blutung intra- oder extraluminal auftrat (Wente et al. 2007). Die Indikation für postoperative Computertomographien wurde klinisch gestellt und oblag dem behandelnden Chirurgen.

Es wurden halbjährliche regelmäßige Nachsorge -Untersuchungen (*follow-up*) durchgeführt. Die Erfassung der aktuell noch lebenden Patienten erfolgte über das *2009-FollowUp*-Programm der Tumordatenbank des UKE.

3.2.1 Untersuchungsgruppen

Die Patienten wurden entsprechend der Art der Therapie ihrer Pankreasfistel in zwei Gruppen aufgeteilt, nämlich *konservativ Behandelte* und *Reoperierte*.

Die Klassifizierung der Patienten mit POPF vor 2005 nach ISPGF-Klassifikation fand retrospektiv statt. Patienten nach Einführung der neuen Definition wurden prospektiv klassifiziert.

3.2.2 Explorative Analyse

Zu untersuchende Parameter der explorativen Analyse dieser Studie waren das Überleben der POPF-Patienten, je nach Wahl der konservativen oder operativen Therapie, die Indikationen zur Reoperation, die Art der Reoperation (Neuanlage vs. Restpankreatektomie), die Komplikationen der Reoperation, die Laborparameter, die eine wegweisende Rolle bezüglich der angestrebten Therapie übernehmen könnten, die Anzahl der Reoperationen, die Entlassung mit/ohne Drainagen, postoperative Blutungen, in welcher Operation die Entscheidung zur Restpankreatektomie getroffen wurde, sowie die Erhebung der Nebendiagnosen (Diabetes, Hypertonus, Alkoholabusus).

3.2.3 Auswertung und Statistik

Zur Erstellung von Tabellen und Diagrammen wurde das Programm Excel (Excel 2008 für Mac; Microsoft, Seattle) verwendet. Für statistische Berechnungen wurde das Programm SPSS (SPSS 17.0 für Windows; SPSS Inc., Chicago, Ill) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt.

Zum Zweck der explorativen statistischen Analyse der dichotomen Variablen der individuellen Patientengruppen wurden der zweiseitige Chi-Quadrat-Test oder der Fisher-exakt-Test angewandt. Die Verteilung metrischer Variablen wurde durch Berechnung von Median und Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt.

Quantitative Variablen wurden entweder durch den *Student-t*-Test oder den *Wilcoxon*-Test ermittelt. Die normale Verteilung der quantitativen Variablen wurde durch den *Kolmogorov-Smirnov*-Test überprüft.

Kaplan-Meier-Kurven (*log-rank-Test*), wurden genutzt, um die Intervalle des krankheitsfreien Überlebens, sowie des Gesamt-Überlebens, ausgenommen der Krankenhaus-Sterblichkeit, zu ermitteln, bzw. zu vergleichen.

Alle Variablen, welche durch einen P-Wert von $< 0,05$ als signifikant errechnet wurden, wurden einem multivariaten binären logistischem Regressionsmodell zugeführt. Endpunkte, welche auf Ordinal- oder Nominalskalenniveau gemessen wurden, konnten mithilfe des *Mann-Whitney-U-Test* für unverbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede untersucht werden.

3.3 Betrachtete Parameter

Die nachfolgend aufgeführten Parameter wurden im Rahmen der Studie in einer retrospektiven Analyse betrachtet. Sie dienten zum einen zur Einteilung des Patientenkollektivs in Gruppen, zum anderen zur Evaluation und zum Vergleich der erhobenen Daten.

3.3.1 Präoperative Parameter

- Geschlecht
- Alter
- Diagnose: Pankreaskarzinom (PCA) oder Chronische Pankreatitis
- Internistische Begleiterkrankungen
- Laborwerte (C-reaktives Protein (CRP), Bilirubin gesamt)

3.3.2 Operative Parameter

- Art der Resektion: Whipple, duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR), Pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD), Beger, Frey, etc
- Operationsdauer
- EK-intraoperativ

3.3.3 Postoperative Parameter

- Laborwerte (Hb, CRP, Leukozyten, Bilirubin gesamt, Amylase (Serum), Amylase (Drainage), GOT, GPT, GGT, D-Dimere, IL-6, Glucose)
- Reoperation: ja oder nein
- Anzahl Reoperationen
- Reoperationszeitpunkt
- Abstand zwischen OP und ReOP (in Tagen)
- Indikation zur Reoperation

- Blutung: ja oder nein
- Vorgehen bei Reoperation
- Angehen der Anastomose: ja oder nein
- Art der Reoperation: Pankreatektomie oder Anastomosenneuanlage
- In welcher Reoperation Entscheidung zur Restpankreatektomie
- Postoperative Komplikationen nach Reoperation
- Mit Drainage entlassen: ja oder nein
- Todeszeitpunkt

Nachfolgend werden die oben genannten Operationsmethoden, wie sie üblicherweise am UKE Anwendung finden, kurz beschrieben:

3.4 Operationsmethoden

Alle Operationen wurden von erfahrenen Operateuren oder unter deren direkter Supervision vorgenommen. Jeder Patient erhielt eine antibiotische Prophylaxe in Form einer Einzeldosis. Diese wurde zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung verabreicht. Hierzu wurden Cefuroxim und Metronidazol verwendet. Falls die Operationsdauer 4 Stunden überschritt, wurde die Dosis wiederholt gegeben. In die Analyse wurden ausschließlich Patienten einbezogen, bei denen die Anlage einer Pankreasanastomose erfolgte.

3.4.1 Operationsverfahren für Chronische Pankreatitis

Operationsverfahren für die Behandlung einer chronischen Pankreatitis können in verschiedene Kategorien unterteilt werden:

1. Drainageverfahren
2. Resektionsverfahren
3. Erweiterte Drainageverfahren
4. Kombination aus Resektion und erweiterter Drainage

Zu den resezierenden Verfahren zählen die die duodenumhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR nach Beger) sowie ihre Modifikationen durch Frey und Izbicki (DEPKR nach Hamburg), die Operation nach Traverso-Longmire (PPPD) und die Kausch-Whipple-Operation.

3.4.1.1. Kombination aus Resektion und erweiterter Drainage (DEPKR, Frey, Hamburg)

Die Beger-Operation (siehe Abbildung 1) wurde in den 1970ern von einem deutschen Arzt mit dem gleichen Namen als duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR) etabliert. Bei der DEPKR wird der Kopfbereich bis auf einen schmalen Rest im Bereich des duodenalen „C“ unter Erhaltung der Gefäßversorgung des Duodenums entfernt. Die Cauda und ein Teil des Corpus bleiben erhalten und werden über eine Roux-Y-Schlinge drainiert. Sie und ihre abgeänderte Variante, die Berner-Modifikation, sind heute etablierte Verfahren bei Patienten mit chronischer Pankreatitis im Kopfbereich, welche medikamentös nicht eingestellt werden können oder Stenosen der Gallenwege oder des Duodenums aufweisen. Sie bieten ein günstigeres Schmerzprofil, eine verbesserte bleibende exo- und endokrine Funktion sowie eine höhere postoperative Lebensqualität als die invasiveren Pankreatikoduodenektomien, mit oder ohne Erhaltung des Pylorus (Bachmann et al. 2011, Bapat et al. 200, Beger et al. 1985, Izbicki et al. 1995, Mihaljevic et al. 2009).

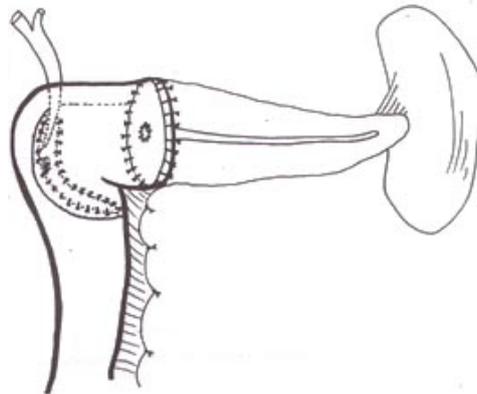


Abbildung 1: Prozedur nach Beger (Bapat et al. 2001)

Die Operation nach Frey (siehe Abbildung 2, Abbildung 3) wird ausschließlich bei chronischer Pankreatitis oder ihren Folgen durchgeführt, wie zum Beispiel chronische, nicht anderweitig therapierbare Bauchschmerzen, Abflussproblemen oder Stenosen des Ductus pancreaticus. Abhängig vom Grad der Ausbreitung der Pankreatitis wird der betroffene Teil des Pankreaskopfes nach dem Prinzip der duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion (siehe oben) entfernt. Kombiniert wird dieses Vorgehen mit der lon-

gitudinalen Spaltung des Ductus Wirsungianus und dessen Drainage, um einen widerstandsfreien Abfluss der Pankreasexsudate zu gewährleisten. Das Korpus des Pankreas wird hierbei nicht kranial der Vena porta durchtrennt. Im Folgenden wird der verbleibende Pankreasstumpf mit dem Duodenum anastomosiert. Bestand vor dem Eingriff kein Diabetes, so resultiert in den meisten Fällen kein operativ bedingter Diabetes mellitus (Frey 1999, Königer et al. 2004, Sarles 1992).

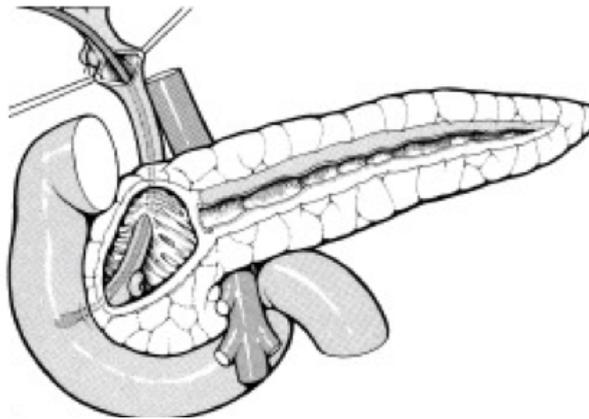


Abbildung 2: Frey-Operation: Entfernung des erkrankten Pankreasgewebes (Post 2008)

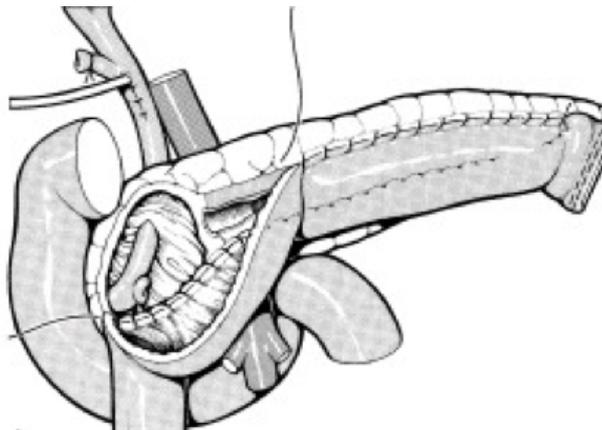


Abbildung 3: Frey-Operation: Zustand nach Teilentfernung des Pankreaskopfes, Eröffnen des Pankreasganges und Aufnähen einer Dünndarmschlinge (Post 2008)

Postoperativ treten bei der DEPKR im Verlauf weniger Magenentleerungsstörungen auf als bei der PPPD. Bei der Beger- und Frey-Operation tritt demgegenüber eine um 5-10% erhöhte Blutungsrate auf (Mayerle et al. 2004, Rumpf und Pichlmayer 1983, Schäfer et al. 2002).

Bei einer sklerosierenden duktalem Pankreatitis (*“small duct disease”*) mit einem maximalen Durchmesser des Wirsungischen Ganges von $<3\text{mm}$ liegt eine Indikation für eine

V-förmige ventrale Exzision (nach Izbicki) vor (siehe Abbildung 4). Hierbei wird eine lange V-förmige Exzision der ventralen Seite des Pankreas mit einer lateralen Pankreatiko-jejunosomie durch eine Mukosa-an-Kapsel-Anastomose kombiniert. Die Prozedur entlastet sowohl den Haupt- als auch die zweit- und drittrangigen Gänge (Izbicki et al. 1998).

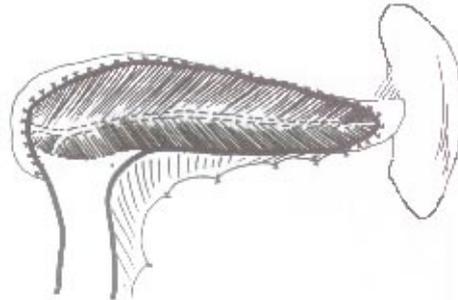


Abbildung 4: V-förmige ventrale Exzision (Bapat et al. 2001)

3.4.1.2 Resezierende Verfahren (PPPD, Whipple)

Sowohl die PPPD (siehe Abbildung 7) als auch die Operation nach Kausch-Whipple (siehe Abbildung 6) werden in einem kleinen Kollektiv der Patienten mit CP angewandt. Die partielle pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie reduziert die Schmerzsymptomatik in 90% der Fälle bei einer akzeptablen Morbidität von 3,2% und einer Mortalität von 3% bei einer durchschnittlichen Nachsorge nach 6,6 Jahren (George et al. 2000). Whipple und PPPD sind heute aufgrund ihres ausgedehnten Resektionsausmaßes und den dadurch verursachten postoperativen Einschränkungen für den Patienten nicht mehr operative Therapie der ersten Wahl bei CP. Die Mortalitätsrate für duodenumerhaltende Eingriffe liegt in spezialisierten Zentren bei 0-3,2% und ist somit mit der der klassischen Pankreatoduodenektomie vergleichbar. Beim Vergleich der Morbiditätsraten liegen die duodenumerhaltenden Resektionen mit 9-22% signifikant unter den 24-55% der Whipple-Operation (Mayerle et al. 2004, Schäfer et al. 2002). Sie kommen dennoch bei Patienten mit chronischer Pankreatitis zum Einsatz, wenn kleinere Eingriffe nicht erfolgreich waren oder eine Malignität nicht ausgeschlossen werden kann (Bapat et al. 2001). Auf diese Prozeduren wird bei den Operationsverfahren bei malignen Prozessen näher eingegangen (siehe 3.4.2 Operationsverfahren für maligne Prozesse am Pankreas Kopf).

Die Operationen der Patienten mit chronischer Pankreatitis wurden in Anlehnung an das soeben und im Folgenden (3.4.1.1, 3.4.1.2, 3.4.2) dargelegte standardisierte Prozedere (Frey, Beger und die *Hamburg-Prozedur*) (Bachmann et al. 2010, Beger et al. 1985, Izbicki et al. 1998, Frey 1999, Strate et al. 2008, Yekebas et al. 2006) durchgeführt. Unabhängig von der Art der vorgenommenen Resektion wurde die Rekonstruktion in Form einer Seit-zu-Seit-Anastomose an den verbleibenden Pankreasstumpf vorgenommen. Hierfür wurde eine fortlaufende, einreihige, resorbierbare 3/0 Monofilament-Naht verwendet (Monocryl, Ethicon, Johnson & Johnson, Norderstedt, Deutschland).

3.4.2 Operationsverfahren für maligne Prozesse am Pankreaskopf

Bei Patienten mit einem Karzinom in der Region des Pankreaskopfes (Adenokarzinom des Pankreas, Karzinom der Ampulle oder distales Gallengangskarzinom) wurde eine Resektion entsprechend der lokalen Situation entweder als partielle pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie (PPPD) oder als partielle Duodenopankreatektomie (Whipple-Operation) vorgenommen. Bei der Whipple-OP wird das duodenale „C“ einschließlich der distalen Gallenwege mitentfernt. Die dabei ebenfalls durchgeführte distale Magenresektion dient der Säurereduktion vor Anastomosierung des Magens mit dem Dünndarm – zur Vermeidung peptischer Ulzera.

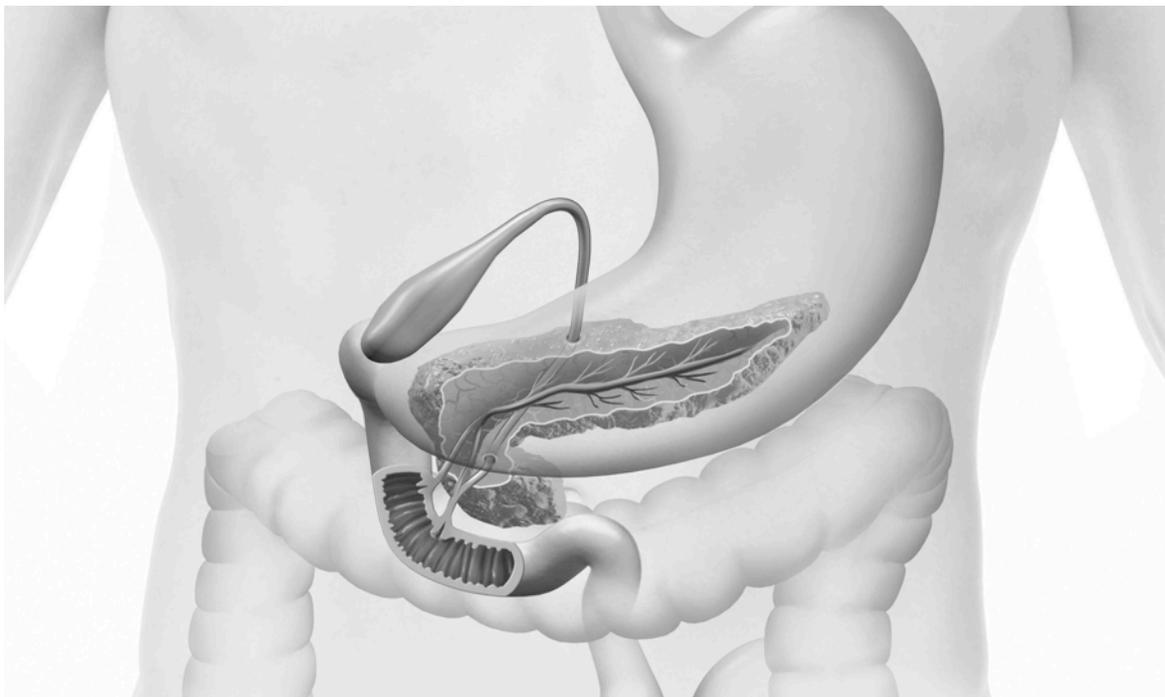


Abbildung 5: Präoperative Anatomie (Roche Pharma AG 2012)

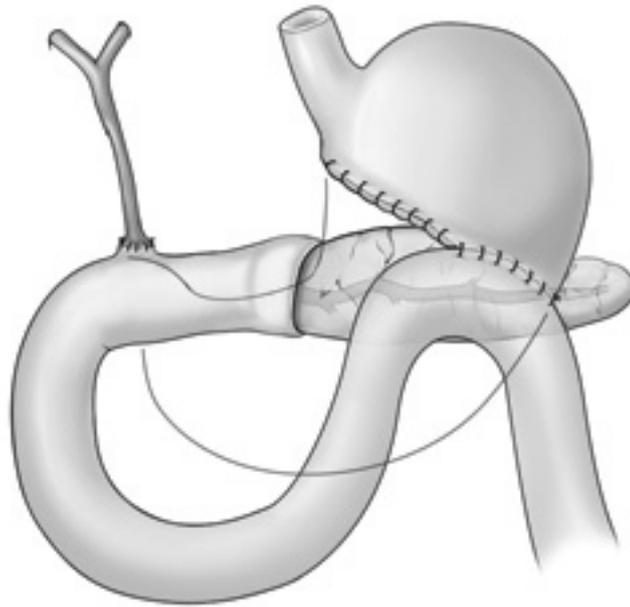


Abbildung 6: Anatomie nach Whipple/Rekonstruktion (Columbia University Department of Surgery 2012)

Als technische Variante kann die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (PPPD) durchgeführt werden, bei der keine Verkleinerung des Magens durchgeführt wird, sondern die Einleitung des sauren Speisebreis erst hinter der Anastomose des Pankreas und der Gallenwege erfolgt. Welche Operation durchgeführt wird entscheidet der Operateur individuell und auf Grund der Lage des Karzinoms zum Pylorus. Die Rekonstruktion wurde mit einer retrokolischen End-zu-Seit-Pankreatojejunostomie in einem standardisierten Eingriff durchgeführt. Hierbei wurden fortlaufende, einreihige 3/0 Monofilament-Fäden (Monocryl, Ethicon, Johnson & Johnson, Norderstedt, Deutschland) für die DEPKR und die PPPD angewandt. Eine separate Roux-en-Y Schlinge wurde für die biliodigestive Anastomose, sowie die Gastrojejunostomie, benutzt. Eine Resektion der Lymphknoten wurde in der Region des Truncus coeliacus und der Arteria gastrica sinistra, sowie der Arteria splenica vorgenommen. Ebenso wurde eine sorgfältige Lymphknotenresektion am Ligamentum gastroduodenale entlang der Portalvene bis zum Leberhilus und auf der rechten Seite der Arteria mesenterica superior, als auch hinter dem Pankreas, entlang der linken Seite der Vena renalis und der linken Nebenniere, durchgeführt (siehe Abbildung 7). Eine radikale Lymphadenektomie, wie sie von anderen Autoren (Farnell MB 2005, Pedrazzoli et al. 2005, Yeo 2000) beschrieben wurde, ist an keinem Patienten unseres Kollektivs vorgenommen worden.

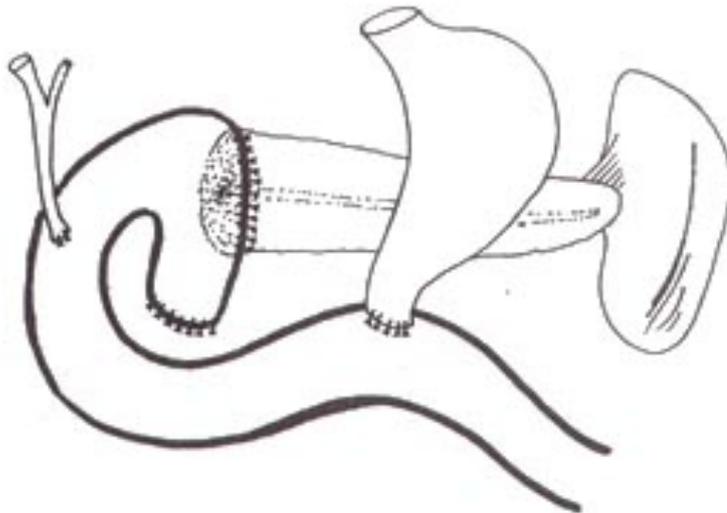


Abbildung 7: PPPD nach Operation (Bapat RD 2001)

Somatostatin wurde nicht routinemäßig verabreicht. Easy-flow-Drainagen wurden in der Region der Pankreatojejunostomie und der biliodigestiven Anastomose gelegt. Drainagen wurden nicht routinemäßig in den Pankreasgang platziert. Intraoperativ wurde den Patienten eine nasale Magensonde gelegt. Diese wurden am ersten postoperativen Tag gezogen, falls der Reflux sich auf $\leq 250\text{ml}/24\text{h}$ belief.

3.5 Ergebnis-Daten und Analysen

Die Krankenhaus-Mortalität wurde als Tod zu einem beliebigen Zeitpunkt während der gesamten Zeit des Aufenthaltes im Krankenhaus definiert. Als operations-bezogene Morbidität wurde jede Komplikation (außer POPF) gewertet, welche direkt mit der initialen Operation assoziiert war (z.B. Wundinfekte, postoperative Blutung, etc), oder allgemeine medizinische Probleme, welche sich nach der Operation ergaben (z.B. Pneumonien, Harnwegsinfekte, akute koronare Vorkommnisse, etc.) Nachsorge-Informationen wurden von der ambulanten Poliklinik, von behandelnden Hausärzten oder von dem lokalen Krebsregister gesammelt. Falls der Todeszeitpunkt nicht ermittelbar war, wurde dieser auf den Zeitpunkt des letzten aufgezeichneten Kontaktes gesetzt.

4. Ergebnisse

4.1 Klinisch-pathologische Daten der Patienten, die Pankreaschirurgie bekamen

Zwischen 1992 und 2009 wurden an 1966 Patienten resezierende Eingriffe am Pankreas vorgenommen. Gründe waren entweder Tumoren des Pankreaskopfes oder chronische Pankreatitis. Insgesamt wurden 276 Patienten (14,0%) identifiziert, welche gemäß der ISGPF-Klassifikation eine POPF entwickelten (siehe Tabelle 2).

4.2 Kollektiv der Patienten, welche eine POPF entwickelten

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 192 Männern und 84 Frauen zusammen, die zum Zeitpunkt der Operation zwischen 18 und 90 Jahre alt waren. Der Altersdurchschnitt betrug 59,2 Jahre.

Eine Typ-A-Fistel, entsprechend der ISGPF-Klassifikation, wurde in 69 Patienten (3,5%) beobachtet, eine Typ-B-Fistel in 110 (5,5%) und eine Typ-C-Fistel in 97 (4,9%). Von den 276 Patienten mit einer POPF wurden bei 101 (36,6%) im postoperativen Verlauf ein oder mehrere Reoperationen erforderlich. Die übrigen 175 (63,4%) wurden konservativ behandelt oder mit einer nicht-operativen Maßnahme behandelt. Die zugrunde liegende Erkrankung war in 163 Fällen (59,1%) eine Neoplasie im Bereich des Pankreaskopfes (Adenokarzinom des Pankreas, Adenokarzinom des distalen Gallengangs oder Karzinom der Ampulle). Eine chronische Pankreatitis war bei den restlichen 113 Patienten (40,9%) die Indikation der Indexoperation (siehe Abbildung 8, Tabelle 2).

Tabelle 2: Klinisch-pathologische Daten aller Patienten mit Operationen am Pankreas

Variable	n	%
Gesamt	1966	100,0%
POPF-Schweregrad (nach ISGPF)	276	14,0%
Typ A	69	3,5%
Typ B	110	5,5%
Typ C	97	4,9%
Behandlung der POPF-Patienten		
Reoperation	101	36,6%
Konservativ	175	63,4%
Ätiologie		
Neoplasie (PAC/AC)	163	59,1%
CP	113	40,9%
Nebenerkrankung		
Total	396	100,0%
Diabetes	70	17,7%
Hypertonus	116	29,3%
Alkoholabusus	44	11,1%
Andere	166	41,9%
Index-Operation	276	100,0%
Whipple	117	42,4%
PPPD	44	15,9%
DEPKR (Hamburg-Prozedur)	87	31,5%
Frey	10	3,6%
Beger	18	6,5%
Entlassen mit liegender Drainage	63	22,8%

POPF, postoperative Pankreasfistel; ISGPF, Internationale Studien-Gruppe Pankreas-Fistel; PPPD, Pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie; DEPKR, duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion

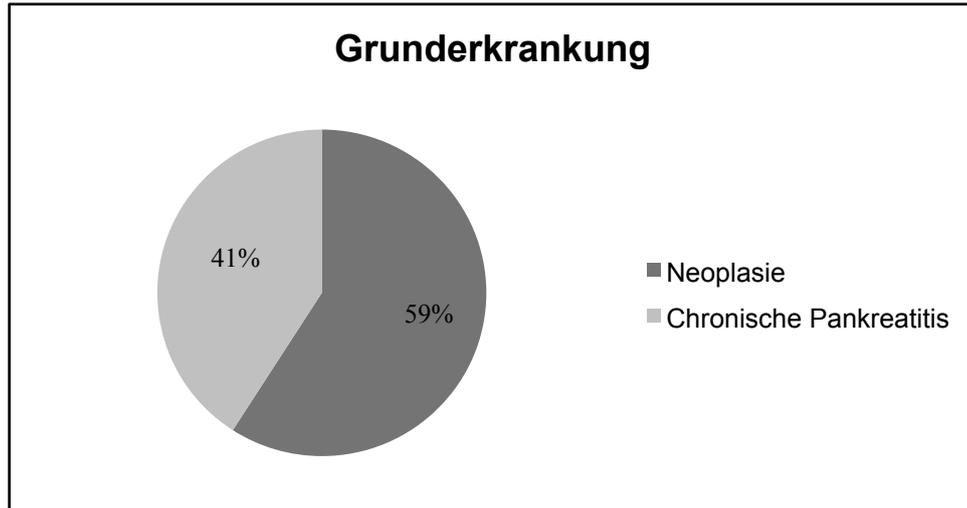


Abbildung 8: Grunderkrankung der POPF-Patienten

Eine chirurgische Durchtrennung der mesenteriko-portalen Achse (Whipple/PPPD) wurde in 161 Fällen (58,3%) durchgeführt: Eine Whipple-Operation erhielten 117 Patienten (42,4%) und eine PPPD wurde in 44 Fällen durchgeführt (15,9%). Organerhaltende Verfahren (BEGER/FREY/*Hamburg-Procedure*), meist in Kombination mit einer Drainage, wurden bei den verbleibenden 115 Patienten (41,7%) ausgeführt (siehe Abbildung 9). Aus dieser Kohorte wurde eine Kopfresektion nach FREY an 10 Patienten (3,6%) und eine BEGER an 18 Patienten (6,5%) vorgenommen. Eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (*Hamburg-Procedure*) erhielten 87 Patienten (31,5%) (siehe Tabelle 2).

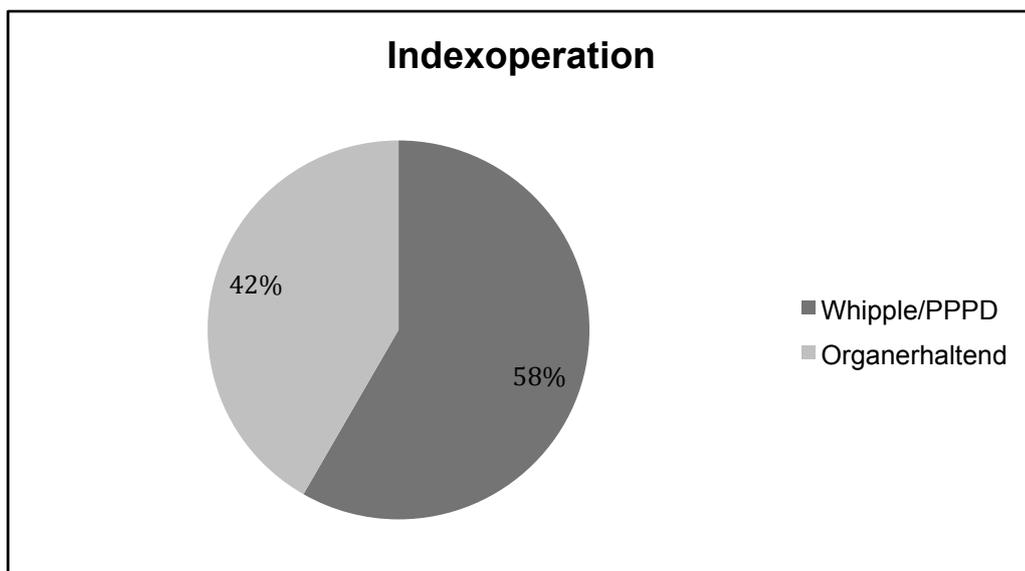


Abbildung 9: Indexoperation der POPF-Patienten

4.3 Klinisch-pathologische Daten der POPF-Patienten, welche eine Reoperation benötigten

Im postoperativen Verlauf wurden bei einer Gesamtzahl von 101 Patienten (36,6%) eine oder mehrere erneute Operationen erforderlich. Von diesen 101 Patienten wurde die Indikation zur Reoperation in 49 Fällen (48,5%) auf Grund der POPF in Kombination mit einer Sepsis und/oder Peritonitis gestellt. Bei 48 Patienten (47,5%) war es die Kombination von einer POPF und einer akuten Blutung. Bei den verbleibenden 4 Patienten (4,0%) ergaben sich andere Indikationen, welche Reoperation notwendig machten (u.a. Portalvenenthrombose, etc) (siehe Tabelle 3, Abbildung 10).

Tabelle 3: Indikation zur Reoperation

Variablen	n	%
Reoperation, Patienten	101	100%
Indikation zur Reoperation		
POPF + Blutung	48	47,5%
POPF + Sepsis/Peritonitis	49	48,5%
POPF + andere	4	4,0%

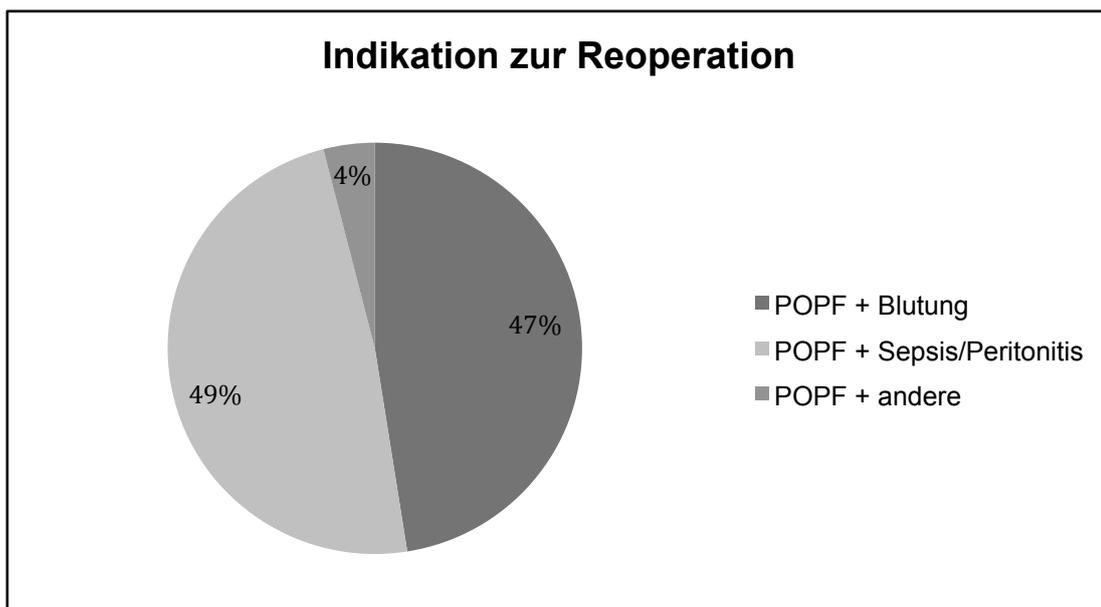


Abbildung 10: Indikation zur Reoperation

Das mediane Zeitintervall zwischen Indexoperation und Reoperation betrug 6,5 Tage (Spanne 3-225 Tage). Der mediane Zeitabschnitt zwischen dem Auftreten der POPF und der erneuten Operation belief sich auf 6,0 Tage (Spanne 3-192 Tage). Die mediane Anzahl der benötigten Reoperationen betrug 1 (Spanne 1-23) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Mediane Zeitintervalle seit der Erstoperation

Zeit seit der Erstoperation	Median (Spanne)
Zeit bis zur Reoperation (Tage)	6,5 (3-225)
Zeit bis zum Auftreten der POPF (Tage)	6 (3-192)
Anzahl der Reoperationen	1 (1-23)
Zeit bis zur Reoperation seit Auftreten der POPF (Tage)	6 (3-192)

Zusammenfassend wurden 150 Reoperationen in unserem Kollektiv verzeichnet: 34 Patienten (22,6%) wurden chirurgisch mit einer direkten Neuanlage der insuffizienten Pankreatojejunostomie versorgt. 55 Fälle (36,8%) wurden auf Grund einer akuten Peritonitis einem abdominalen Lavage-Programm zugeführt. Eine chirurgische Blutstillung musste bei 41 Patienten (27,0%) durchgeführt werden. In 9 Fällen (6,0%) wurde während der Reoperation eine komplette Pankreatektomie erforderlich (siehe Abbildung 11). Bei den verbleibenden 11 Patienten (7,6%) wurden während der Reoperation andere Prozeduren ausgeführt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Prozeduren während der Reoperation

Prozedur während Reoperation, n (%)	150	100%
Reanastomose	34	22,6%
Komplette Pankreatektomie	9	6,0%
Abdominelle Lavage	55	36,8%
Operative Blutstillung	41	27,0%
Andere	11	7,6%

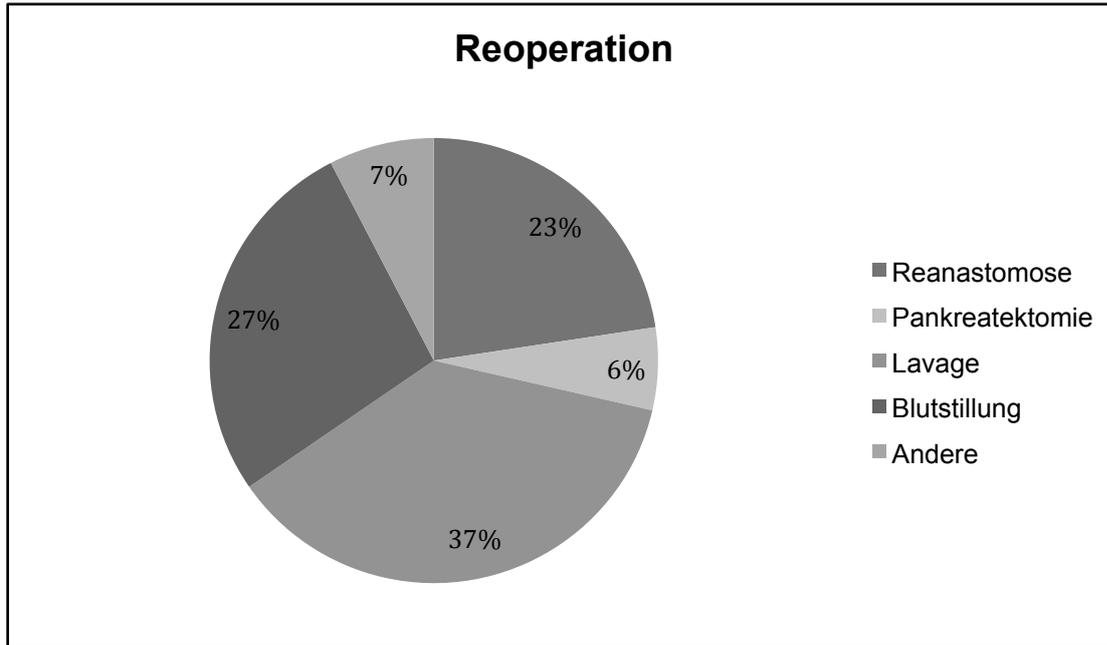


Abbildung 11: Maßnahmen bei Reoperation

4.4 Vergleich der Patientenkollektive Reoperierte vs. Konservative

Unterschiede zwischen den Patienten, welche einer oder mehreren Reoperationen zugeführt oder konservativ behandelt wurden, sind in Tabelle 6 dargestellt.

Unter den Patienten, welche sich einer Reoperation unterziehen mussten, fanden sich mehr Männer als Frauen (Reoperierte, m: 78 vs. w: 23; Konservative, m: 114 vs. w: 61, $p=0,035$). Bezüglich des Altersunterschiedes ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen. Patienten, welche ihre Erstoperation auf Grund einer Neoplasie in der Region des Pankreas (Adenokarzinom des Pankreas oder Ampulläres Karzinom) bekommen hatten, mussten häufiger einer Reoperation zugeführt werden als jene mit einer gutartigen Erkrankung wie der chronischen Pankreatitis ($p<0,001$). Die Aufenthalte auf der Intensivstation sowie die Gesamtkrankenhausaufenthalte bei Patienten, welche eine Reoperation benötigten, fielen länger aus (Intensivstation, 1 Tag (Spanne 0-8 Tage) vs. 2 Tage (Spanne 1-37 Tage), $p=0,008$)(Gesamtaufenthalt, 28 Tage (Spanne 12-373) vs. 37 Tage (Spanne 13-97), $p=0,001$).

In der Gruppe der Patienten, welche erneut operiert werden mussten, bekamen 59 Patienten (33,7%) während der Indexoperation Erythrozytenkonzentrat (EK) verabreicht. Die Patientengruppe, welche im Verlauf konservativ behandelt werden konnte, benötig-

te während der Erstoperation in 43,8% (103 Patienten) der Fälle Transfusionen von roten Blutkörperchen ($p=0,049$) (siehe Abbildung 12, Tabelle 6).

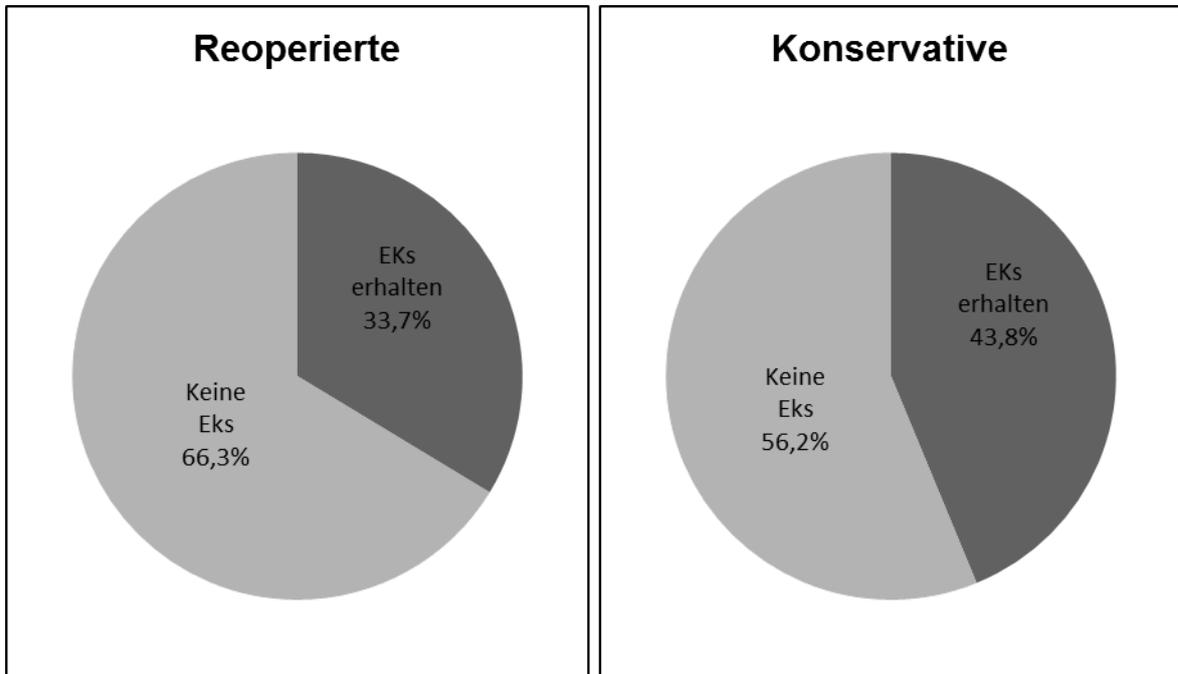


Abbildung 12: Reoperierte vs. Konservative: Erhalt von Blutkonserven

EKs, Erythrozytenkonzentrate

Das Patientenkollektiv der Reoperierten benötigte mehr Blutkonserven während der Indexoperation. Der mediane Verbrauch betrug bei den reoperierten Patienten 1,5 Einheiten (Spanne 0-12), während er bei den konservativ behandelten Patienten im Median 0 Einheiten (Spanne 0-10) betrug ($p=0,001$).

Im postoperativen Verlauf war es ebenfalls die Kohorte der Patienten, die reoperiert werden musste, welche häufiger - in 133 Fällen (76,0%) - Transfusionen benötigte. In der Gruppe der Patienten, welche ohne weitere Operation auskamen, waren dies im Vergleich 74 Patienten (31,5%, $p<0,001$). Selbiges galt für die notwendige Menge an Blutkonserven; erneut Operierte benötigten im Median 5 EKs (Spanne 0-69) nach der Indexoperation, während die Konservativen mit 0 EKs (Spanne 0-17) auskamen ($p<0,001$) (siehe Abbildung 13, Tabelle 6).

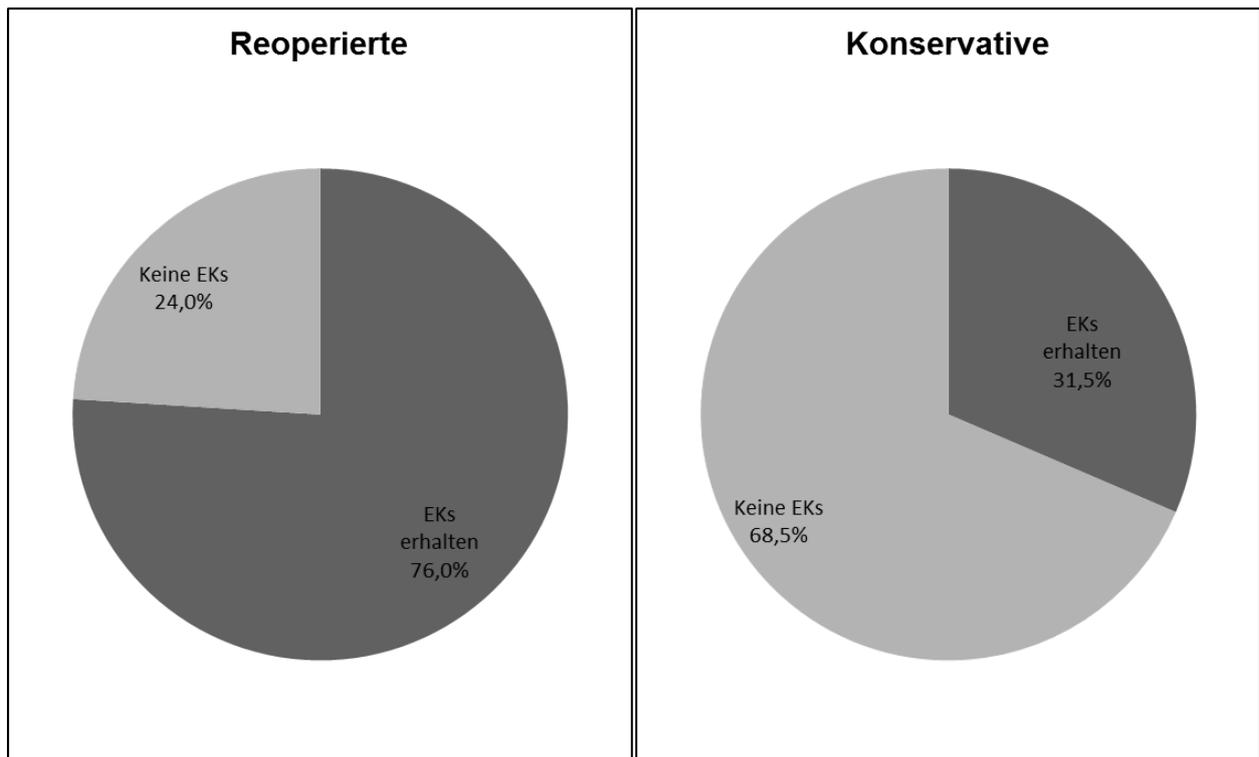


Abbildung 13: Transfusionsbedarf vs. keine Transfusionen nach Indexoperation

EK, Erythrozytenkonzentrat

Daten der präoperativen und postoperativen Laborbefunde der beiden Kohorten wurden in den Vergleich aufgenommen, sowie die Laborparameter am Tag des Auftretens der Fistel. Am Tag des Auftretens der POPF wurden bei den Patienten, welche später eine Reoperation benötigen würden, erhöhte Spiegel von Bilirubin im Serum ($p=0,002$), Amylase im Serum ($p<0,001$) und Interleukin-6 ($p=0,049$) gefunden.

19 Patienten (10,9%) welche keine weitere Operation benötigten, wiesen zum Zeitpunkt des Auftretens der POPF erhöhte Amylasewerte im Serum auf, dagegen zeigten 39 Patienten (38,7%) in der Kohorte der Reoperierten erhöhte Serum-Amylase-Spiegel (Chi-Quadrat-Test $p<0,001$).

Präoperativ wiesen 35 Patienten (34,6%) in der Gruppe, welche einer chirurgischen Revision unterzogen werden würden, erhöhte Bilirubinwerte im Serum auf. 18 dieser Patienten (51,4%) wurde präoperativ ein endoskopischer Stent gelegt. In der Gruppe der Patienten, welche keine Revision benötigten, zeigten 71 Patienten (40,6%) präoperativ erhöhte Bilirubin-Spiegel. 43 dieser Patienten (60,6%) wurde endoskopisch ein Stent in den Hauptgallengang gelegt (Chi-Quadrat-Test $p=0,791$). Es gab keine Unterschiede der präoperativen Laborwerte des Serum-Bilirubins vor der Erstoperation zwi-

schen den beiden Gruppen. 25 Patienten (25%), welche später reoperiert wurden, zeigten erhöhte Serum-Bilirubin-Werte. Im Median betragen diese 1,6mg/dl (Spanne 0,6-9,5mg/dl). In 76 Fällen (75%) zeigten sich präoperativ keine erhöhten Werte. In der Kohorte der Konservativen wiesen 52 Patienten (29,7%) erhöhte Bilirubin-Werte vor der Indexoperation auf; im Median 1,8mg/dl (Spanne 0,6-12,3mg/dl). Die restlichen 123 Patienten (70,3%) präsentierten sich mit normalen Werten (Chi-Quadrat-Test $p=0,453$).

Ein Patient, welcher einer späten Reoperation zugeführt wurde, zeigte erhöhte Bilirubin-Spiegel an Tag 6 nach der Indexoperation. Selbiges galt für zwei Patienten in der konservativ-behandelten Kohorte ($p>0,05$). Bei den später reoperierten Patienten zeigte sich in 70 Fällen (69,3%) ein präoperativ erhöhtes C-reaktives Protein (CRP). Im Median betrug dieses 80,5mg/dl (Spanne 28,0-324,0mg/dl), während in 31 Fällen (30,7%) keine erhöhten Werte (Median 40,0mg/dl, Spanne 22,0-118,0mg/dl) festgestellt wurden. 93 Patienten (53,1%), die konservativ behandelt wurden, zeigten erhöhte CRP-Spiegel (Median 44,5mg/dl, Spanne 5-328mg/dl), während 82 Patienten (46,9%) keine erhöhten Werte (Median 0mg/dl, Spanne 0-4mg/dl) aufwiesen.

Patienten aus der Gruppe, welche eine Reoperation benötigten, zeigten signifikant häufiger präoperativ erhöhte CRP-Spiegel im Serum (Chi-Quadrat-Test $p=0,012$). Unabhängig davon, welcher Gruppe sie angehörten, zeigten alle Patienten innerhalb der ersten 6 Tage nach der Operation erhöhte CRP-Werte (siehe Abbildung 14, Tabelle 6).

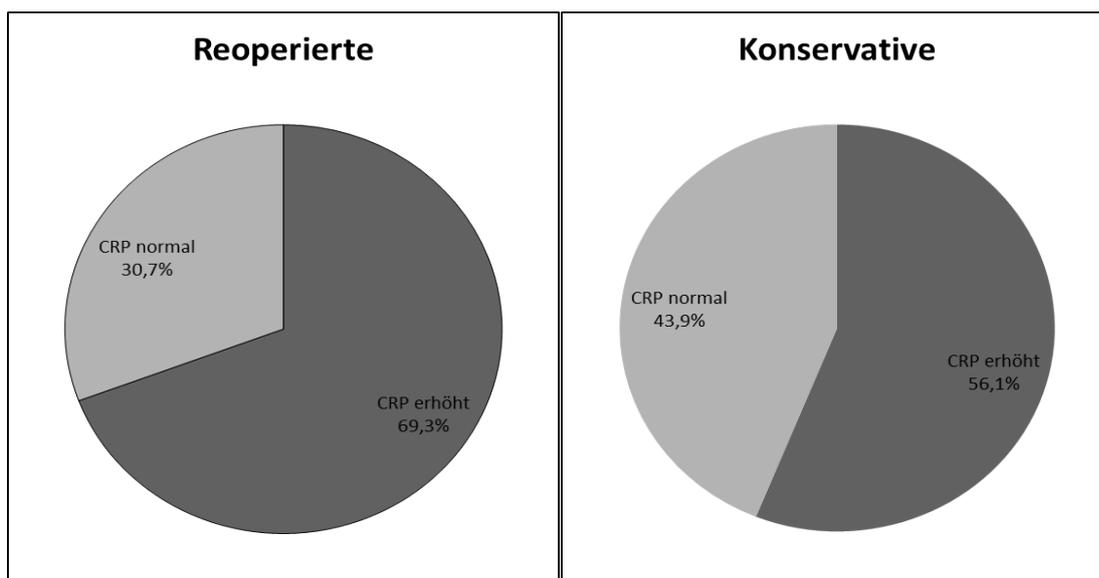


Abbildung 14: Präoperative CRP-Spiegel der Gruppen Reoperierte/Konservative

CRP, C-reaktives Protein

Das Leberenzym GOT/AST war bei den konservativ behandelten Patienten am Tag des Auftretens der Fistel signifikant erhöht gegenüber jenen, welche einer Reoperation zugeführt wurden ($p=0,013$). Die Amylase-Spiegel in den Drainagen waren ebenfalls höher, wenn die Patienten konservativ behandelt wurden ($p=0,001$). Insgesamt wurden 36 Patienten aus der Gruppe der Konservativen (20,8%) und 18 Patienten aus der Kohorte der Reoperierten (17,7%) mit einer liegenden Drainage entlassen ($p=0,577$).

Die univariate Analyse der Daten zeigte eine signifikant positive Korrelation zwischen den Faktoren Reoperation und Krankenhaus-Sterblichkeit. Diese war mehr als doppelt so hoch in der Kohorte der reoperierten Patienten (Chi-Quadrat-Test, 9,8% vs. 23,8%, $p=0,001$) (siehe Abbildung 15, Tabelle 6).

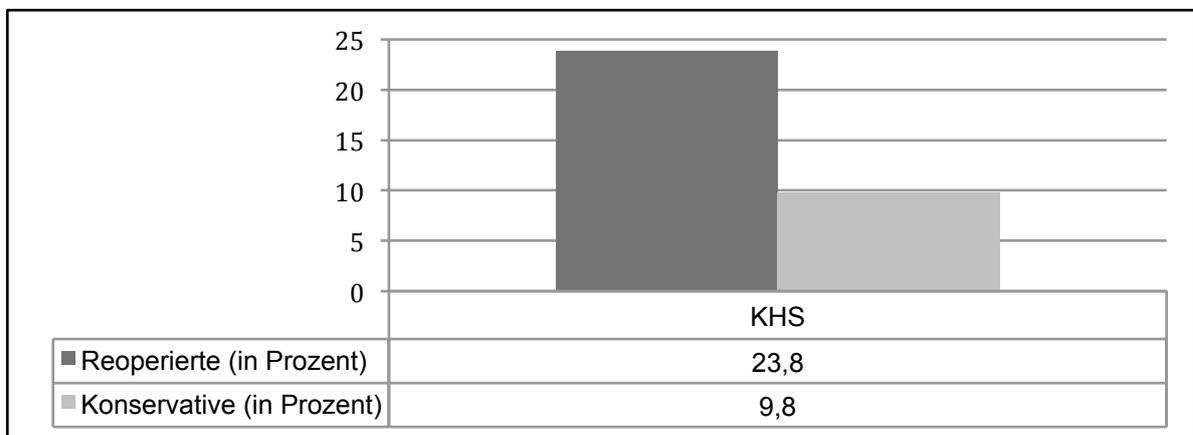


Abbildung 15: Krankenhaus-Sterblichkeit der beiden Gruppen ReOP vs. Konservative ($p=0,001$)

KHS, Krankenhaussterblichkeit

Tabelle 6: ReOP vs. Konservativ: Geschlecht, Alter, Grunderkrankung; Krankenhausmortalität

Variable	Reoperation					Krankenhaussterblichkeit				
	Nein		Ja		p-Wert	Nein		Ja		p-Wert
Gesamt, n (%)	175	63,4%	101	36,6%		235	82,6%	41	14,9%	
Geschlecht [männlich:weiblich]	114 : 61		78 : 23		0,035	175:73		19:9		0,447
Alter [Jahre], Median (Spanne)	61 (23–85)		61 (18–90)		0,415	61(43–90)		67 (42–85)		0,130
Grunderkrankung, n (%)										
Neoplasie (PAC/AC)	93	53,3%	73	72,0%		132	56,1%	32	78,0%	
CP	82	46,7%	18	18,0%	0,001	103	43,9%	9	22,0%	0,009
Indexoperation, n (%)										
PD	65	37,4%	49	49,0%		85	36,2%	29	70,7%	
PPPD	58	33,3%	31	30,2%		79	33,6%	10	24,4%	
DEPKR (inklusive Hamburg-, Frey- und Beger-Prozedur)	51	17,2%	21	14,6%	0,147	70	18,3%	2	4,9%	<0,001
Operationsdauer [min], Median (Spanne)	293 + 130		309 + 136		0,182	292 + 150		318 + 151		0,492
Länge des Aufenthaltes ICU [Tage], Median (Spanne)	1 (0–8)		2 (1–37)		0,008	1,0 (0–67)		#		#
Länge des Aufenthaltes KH [Tage], Median (Spanne)	28 (12–373)		37 (13–97)		0,001	31 (7–122)		#		#
Krankenhaussterblichkeit, n (%)										
Nein	158	90,2%	76	75,2%		#		#		
Ja	17	9,8%	24	23,8%	0,001	#		#		#
Rote Blutzellkonzentrate, Einheiten, Median (Spanne)										
Intraoperativ (Indexoperation)	0 (0–10)		1,5 (0–12)		0,001	1,5 (0–27)		2 (0–35)		0,309
Postoperativ	0 (0–17)		5 (0–69)		<0,001	0 (0–38)		4 (0–69)		0,004

Zeit bis Auftreten POPF [Tage postOP], Median (Spanne)	5 (3–12)		6 (3–20)		0,341	3 (3–20)		4 (3–19)		0,213
Laborchemische Werte, Tag des Auftretens POPF, Median (Spanne)										
Hämoglobin [g/dl]	10,4 (6,7–13,7)		10,6 (6,1–14,0)		0,424	10,7 (6,1–14,0)		9,1 (6,1–12,7)		0,005
Leukozyten [Tausend/ml]	11,1 (4–35)		14,3 (2,9–31)		0,243	11,3 (4–29)		11,6 (2,9–35,0)		0,708
CRP [mg/l]	93 (7–383)		102 (12–356)		0,521	88 (7–342)		144 (10 – 383)		0,018
Bilirubin [mg/l]	0,6 (0,4–10)		0,7 (0,3–6,1)		0,002	0,7 (0,2–5,1)		1,1 (0,3–9,8)		0,013
Serum-Amylase [u/l]	29 (12–508)		122,5 (4–1276)		0,001	53 (7–953)		71 (4–606)		0,747
GOT /AST [u/l]	29 (10–152)		24,0 (4–520)		0,013	25 (10–520)		26 (32–347)		0,348
GPT/ALT [u/l]	24 (5–159)		22 (8–642)		0,148	26 (5–642)		28 (6–28)		0,467
GGT [u/l]	116 (16–455)		78 (0–488)		0,092	89 (8–488)		75 (0–432)		0,762
Amylase in Drainage [u/l]	5070 (18-183000)		3607 (0- 65623)		0,001	2077 (0–18300)		8017 (0–48067)		0,167
Entlassen mit liegender Drainage, n(%)										
Ja	36	20,8%	18	17,7%		48	20,4%	#		
Nein	139	79,2%	83	82,3%	0,577	187	79,6%	#		#

PAC, pankreatisches Adenokarzinom; AC, ampulläres Karzinom; ICU, Intensivstation (intensive care unit); CRP, C-reaktives Protein; GOT /AST, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase; GPT/ALT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase; GGT, Gammaglutamyltransferase. # Daten nicht analysiert

4.5 Klinisch-pathologische Daten der Patienten, welche als Folge der POPF im Krankenhaus verstarben

Insgesamt verstarben 41 Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes an den Folgen ihrer POPF.

21 Patienten wiesen eine Typ-C-Fistel auf, bei den übrigen 20 Patienten konnte der Fisteltyp nicht eindeutig klassifiziert werden (siehe 4.6).

In 32 Fällen (78%) lag als zugrundeliegende Erkrankungen ein maligner Prozess vor. 9 Patienten (22%) waren an einer chronischen Pankreatitis erkrankt. Entsprechende Resultate fanden sich auch bei der Untersuchung der durchgeführten Eingriffe. Bei der Mehrheit der im Krankenhaus verstorbenen Patienten wurden resezierende Eingriffe im Bereich des Pankreaskopfes vorgenommen. Eine Whipple-Operation wurde bei 29 Patienten (70,7%), eine pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie bei 10 Patienten (24,4%) durchgeführt. In 2 Fällen (4,9%) war als Ersteingriff eine Drainage-Prozedur angewandt worden.

Zusätzlich zeigte diese Kohorte am Tag des Auftretens bzw. der Diagnose der POPF niedrigere Hämoglobin-Werte. Im Median betrugen diese 9,1 g/dl mit einer Spanne von 6,1-12,7 g/dl. Im Vergleich dazu lagen die Patienten, welche die POPF im Krankenhaus überlebten, im Median bei 10,7 g/dl mit einer Spanne von 6,1-14,0 g/dl ($p=0,005$).

Ebenso wiesen diese Patienten am Tag der Diagnose der POPF erhöhte CRP-Spiegel auf (Median 144 mg/l, Spanne 10-383), im Vergleich zu im Median 88 mg/l (Spanne 7-342) bei den Überlebenden ($p=0,018$).

Auch benötigte diese Kohorte eine größere Menge an Blutkonserven (2 Einheiten (Spanne 0-35) im Vergleich zu 1,5 Einheiten (Spanne 0-27), $p=0,004$) (siehe Tabelle 6).

4.6 Bezug zwischen klinisch-pathologischen Daten und der ISGPF-Klassifikation

Untersucht wurde im Folgenden der Bezug zwischen den gesammelten klinischen und laborchemischen Daten und der Klassifikation der postoperativen Pankreasfisteln durch die ISGPF (siehe Tabelle 7). Aufenthalte auf der Intensivstation und den peripheren Stationen fielen umso länger aus, desto schwerer der Grad der Pankreasfistel war

($p=0,001$ und $p=0,021$, dementsprechend). Darüber hinaus war der postoperative Bedarf an Bluttransfusionen höher bei den Patienten, welche eine Typ-C-Fistel aufwiesen, als bei jenen, welche als Typ-A oder Typ-B klassifiziert wurden. Auch hier zeigte sich wieder eine Korrelation des Schweregrades der Fistel mit der zugrundeliegenden Erkrankung: Eine Grad-C-POPF wurde deutlich häufiger bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung beobachtet, als in jenen mit einer chronischen Pankreatitis ($p=0,007$). Eine direkte Korrelation zwischen laborchemischen Parametern, beziehungsweise Ergebnissen, und dem Schweregrad der Fistel waren nicht festzustellen.

Postoperative abdominelle Computertomographien (CT) waren für den Zeitraum von 2002 bis 2009 verfügbar. In diesem Intervall wurde in 51 Fällen (51,5%) ein CT des Abdomens durchgeführt, während von den anderen 48 Patienten (48,5%) keine abdominelle Bildgebung angefertigt wurde. Die mediane Zeit zwischen dem Auftreten der POPF und der Anfertigung der CT-Aufnahme betrug 2,4 Tage (Spanne 0,0 – 8,0 Tage). In 24 Fällen (52,9%) fand sich eine Flüssigkeitsansammlung in der Region in der die Resektion vorgenommen wurde. Bei den restlichen 27 Patienten (47,1%) zeigte sich ein unauffälliger Befund. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der POPF und der postoperativen Flüssigkeitsansammlung nachweisen. Auffällige CT-Aufnahmen fanden sich in 7 Patienten mit einer Typ-A-Fistel, in 8 Patienten mit einer Typ-B-Fistel und in 9 Patienten mit einer Typ-C-Fistel ($p=0,430$). Aus diesem Kollektiv wurde die Flüssigkeitsansammlung bei 18 Patienten (35,3%) durch ein interventionelles CT-gesteuertes Drainagesystem ausgeräumt.

Wie erwartet erwies sich die Korrelation zwischen der ISGPF-Klassifikation und der Krankenhaus-Sterblichkeit als signifikant, da jede Fistel eines Patienten, welcher im Krankenhaus verstarb, als eine Typ-C-POPF klassifiziert werden musste, sodass zu den 21 tatsächlichen Typ-C-Fisteln auch die 20 verstorbenen Patienten, deren Fisteltyp nicht eindeutig zugeordnet werden konnte, hinzugerechnet werden mussten. Somit ergab sich für die Typ-C-Fistel eine Kohorte bestehend aus 41 Patienten mit einer Gesamt-Krankenhaus-Sterblichkeit von 40,6% für die Patienten aus der Kohorte mit einer Typ-C-Fistel. Hätte man die Krankenhaus-Sterblichkeit nicht als Faktor zu Klassifizierung verwendet, wären 16 dieser Fälle auf Grund ihres klinischen Gesamteindrucks nur als Typ-A- oder Typ-B-Fistel eingestuft worden. Keiner dieser 16 Patienten wurde nach der Indexoperation erneut operiert und hätte somit zum Kollektiv der Reoperierten gehört. In 10 Fällen (62,5%) waren die Patienten zuvor schon entlassen worden und

mussten wiederaufgenommen werden. Aus der Menge dieser 10 Patienten war der Tod in 5 Fällen direkt durch den Tumor bedingt. Jeder dieser Patienten verstarb nach einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, ohne in der Zwischenzeit entlassen worden zu sein. Alle Patienten dieser Kohorte litten an einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Pankreas und wiesen postoperativ eine rapide Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes, wie zum Beispiel tumorbedingte Kachexie mit nur minimaler oraler Nahrungsaufnahme, auf.

Des Weiteren verstarben 10 Patienten an septischen Komplikationen, welche im engeren Sinne nicht durch die POPF bedingt waren, wie zum Beispiel pulmonale Infekte, katheterassoziierte Sepsis oder Urosepsis. In diesen Fällen wurde auch kein weiterer Eingriff, wie zum Beispiel eine CT-gesteuerte Drainage oder eine Endoskopie, durchgeführt. Ein weiterer Patient verstarb auf Grund einer massiven postoperativen Blutung, während der notfallmäßig durchgeführten Angiographie.

Ein Vergleich der klinischen Daten und der laborchemisch erhobenen Parameter dieser 20 Patienten mit denen der 21 Patienten mit einer „tatsächlichen“ Typ-C-POPF ergab keine signifikanten Unterschiede in der tabellenübergreifenden Analyse (Chi-Quadrat-Test) in Bezug auf das Geschlecht ($p=0,069$), das Alter der Patienten ($p=0,097$), der zugrundeliegenden Erkrankung (chronische Pankreatitis versus Neoplasie des Pankreaskopfes, $p=0,759$) oder der Art der Indexoperation (Whipple/PPPD versus Drainage-Prozedur, $p=0,369$).

Unterschiede in der Anzahl der intra- und postoperativ verabreichten Blutkonserven ($p=0,890$ und $p=0,135$, dementsprechend), dem CRP-Wert ($p=0,666$), dem Serum-Bilirubin ($p=0,062$), der Serum-Amylase ($p=0,757$) und den Amylase-Werten in der Drainage ($p=0,549$) am Tag des Auftretens der postoperativen Pankreasfistel konnten zwischen den beiden Gruppen nicht festgestellt werden. Jene Patienten mit Pankreasfisteln, die „fälschlicherweise“ als Typ-C eingestuft worden waren, zeigten jedoch einen verlängerten Krankenhaus-Aufenthalt ($43,2 \pm 73,1$ Tage versus $32,1 \pm 11,4$ Tage, $p=0,041$) (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Klinisch-pathologische Daten der Patienten mit POPF,
eingestuft nach der ISGPF-Klassifikation für POPF**

Variable	Typ A Fistel		Typ B Fistel		Typ C Fistel		p-Wert
Gesamt, n (%)	65	23,5	110	39,9	101	36,6	
Geschlecht [männlich:weiblich]	52 : 13		70 : 40		73 : 26		0,037
Alter [Jahre]	59 (30–82)		61 (42–90)		60 (40–84)		0,309
Grunderkrankung, n (%)							
Neoplasie (PAC/AC)	30	45,5%	62	56,2%	71	70,0%	
CP	35	55,5%	48	43,8%	30	30,0%	0,007
Indexoperation, n (%)							
PD	21	32,8%	44	40,0%	49	49,0%	
PPDP	6	9,4%	24	21,8%	15	14,6%	
DEPKR (inklusive Hamburg-, Frey- und Beger-Prozedur)	37	39,1%	42	29,1%	37	31,3%	0,023
Operationsdauer [min] , Median (Spanne)	295 (107–625)		320 (115–634)		335 (120–660)		0,375
Dauer des Aufenthaltes ICU [Tage] , Median (Spanne)	1 (0–6)		2 (0–31)		1 (0–67)		0,001
Dauer des Aufenthaltes Krankenhaus [Tage] , Median (Spanne)	28 (11–61)		28 (7–373)		32,5 (7–133)		0,021
Krankenhaussterblichkeit *, n (%)							
Nein	65	100%	110	100%	60	59,4%	
Ja	0	0%	0	0,0%	41	40,6%	<0,001

Variable	Typ A Fistel		Typ B Fistel		Typ C Fistel		p-Wert
Anzahl der Blutkonserven, Einheiten, Median (Spanne)							
Intraoperativ [Nr] (während Indexoperation)	2 (0–8)		2 (0–35)		2 (0–35)		0,082
Postoperativ [Nr]	0 (0–8)		0 (0–69)		1 (0–59)		<0,001
Zeit bis Auftreten POPF [Tage postoperativ] , Median (Spanne)	5 (3–12)		6 (3–19)		5 (3–14)		0,412
Laborchemische Werte, Tag Auftreten POPF, Median (Spanne)							
Hämoglobin [g/dl]	10,6 (8,9–13,3)		10,5 (8,7–13,0)		10,6 (5,1–14,0)		0,309
Leukozyten [Tausend/ml]	11,1 (6,0–33,0)		11,5 (4,0–35,3)				0,621
CRP [mg/l]	93,5 (7–228)		95 (7–383)		93 (7–342)		0,853
Bilirubin [mg/l]	0,6 (0,2–3,4)		0,6 (0,2–9,8)		0,7 (0,0–5,9)		0,499
Serum-Amylase [U/l]	25 (13–70)		45 (14–508)		100 (8–1234)		0,090
GOT /AST[U/l]	31 (10–92)		28 (12–155)		21 (0–520)		0,544
GPT/ALT [U/l]	24 (10–159)		23 (5–147)		20 (0–642)		0,626
GGT [U/l]	122,5 (32–515)		111,5 (16–459)		78 (8–515)		0,078
Amylase in Drainage [U/l]	1369 (98–183000)		5198 (45–137200)		2919 (0–65623)		0,327
Entlassen mit liegenden Drainagen, n (%)							
Ja	0	0%	34	30,9%	12	12,2%	
Nein	62	100%	76	69,1%	89	87,8%	<0,001

PD, Pankreatikoduodenektomie; PPPPD, pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie; PAC, pancreatisches Adenokarzinom; AC, ampulläres Karzinom; CP, chronische Pankreatitis; ICU, Intensivstation (intensive care unit); CRP, C-reaktives Protein; GOT /AST, Glutamat-Oxalazetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase; GPT/ALT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase; GGT, Gammaglutamyltransferase.* In Einvernehmen mit der ISGPF Klassifikation wurden alle Patienten mit POPF und postoperativer Mortalität als Typ-C-Fistel eingestuft.

4.7 Resultate der Überlebens-Analysen

Der Schweregrad der POPF beeinflusste das Langzeit-Überleben nach Pankreaschirurgie nicht, sofern Patienten, die bereits im Krankenhaus verstorben waren, aus der Analyse ausgeschlossen wurden.

Der *Log-Rank*-Test zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Langzeit-Überlebens je nach zugrundeliegender Krankheit.

Als mediane Überlebenszeiten ergaben sich für Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas, kombiniert mit einer Typ-A-POPF, ein Zeitraum von 16,0 Monaten und einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) von 8,5-23,4 Monaten. In Kombination mit einer Typ-B-POPF ergaben sich 17,2 Monate (95%-KI 11,7-22,7 Monate) und mit einer Typ-C-POPF 11,8 Monate (95%-KI 7,6-16,1 Monate) ($p=0,444$).

Für die Patienten mit einem periampullärem Karzinom ergaben sich für die Typ-A-Fisteln Überlebenszeiten von 77,9 Monaten (95%-KI 35,6-120,2 Monate) – allerdings wurde bei diesen Patienten der Median noch nicht erreicht. Für die Typ-B-Fisteln liess sich ein Zeitraum von im Median 25,2 Monaten errechnen (95%-KI 22,1-28,4 Monate) und für Typ-C-Fisteln ein Überlebenszeitraum von 20,2 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 12,6 bis 27,8 Monaten ($p=0,594$).

Patienten, welche an einer chronischen Pankreatitis litten, zeigten insgesamt längere Überlebenszeiträume. Mit einer chronischen Pankreatitis und einer Typ-A-POPF lebten Patienten im Median 125,7 Monate (95%-KI 73,4-250,1 Monate). Im Falle einer Typ-B-POPF ergaben sich 95,1 Monate (95%-KI 35,5-152,9 Monate) und einer Typ-C-POPF 110,0 Monate (95%-KI 2,1-250,1 Monate). Patienten, welche schon im Krankenhaus verstarben, wurden nicht in diese Analyse aufgenommen ($p=0,472$).

4.8 Univariate und multivariate Analysen

Die prognostischen Marker für die Notwendigkeit der Reoperation oder der Krankenhaus-Sterblichkeit wurden berechnet. Hierzu wurden univariate und multivariate binäre logistische Regressionsmodelle aufgestellt, um die prognostischen Marker zu evaluieren und validieren (siehe Tabelle 8).

Patienten mit einem resezierenden Eingriff (Whipple/PPPD) wiesen ein höheres Risiko auf, eine Reoperation zu benötigen, als jene, welche eine Drainage-Operation erhielten (OR 1,196; 95%-KI: 1,120-1,475; $p=0,048$).

Für die Analyse der Grunderkrankung wurden als zugrundeliegende Erkrankungen jene genommen, die den Patienten der Indexoperationen zugeführt haben. Neoplasien stellen im Vergleich zu der chronischen Pankreatitis häufiger die Indikation für den Indexeingriff dar (OR 1,885; 95%-KI: 1,257-2,743; $p=0,002$).

Nachfolgend wurde das im Serum bestimmte Gesamt-Bilirubin ($<2,0$ mg/dl und $>2,0$ mg/dl) am Tag der Fistel-Diagnose ausgewertet. Spiegel $\geq 2,0$ mg/dl waren ein prognostischer Indikator für eine Reoperation (OR 3,429; 95%-KI: 1,294-9,082; $p=0,013$).

Für die Auswertung der Serum-Amylase wurde am Tag des Auftretens der Fistel der Amylase-Spiegel im Serum bestimmt und die Gruppen <150 U/l und ≥ 150 U/l verglichen. Die Gruppe mit Spiegeln ≥ 150 U/l wies ein höheres Risiko auf, eine Reoperation zu benötigen (OR 9,609; 95%-KI: 2,262-35,241; $p=0,001$).

In der multivariaten Analyse ergab sich zusätzlich, dass ein auf $>2,0$ mg/l erhöhter Bilirubin-Spiegel im Serum am Tag des Auftretens der POPF als ein eigenständiger prognostischer Faktor für eine Reoperation gewertet werden kann. Hier ergab sich ein Odds-Ratio von 25,053, 95%-Konfidenzintervall von 3,486-180,069, $p=0,001$.

Die univariate Analyse zur Prädiktion der Krankenhaussterblichkeit ergab, dass, zunehmend auf die Indexoperation, resezierende Verfahren am Pankreaskopf (Whipple/PPPD) mit einer höheren Krankenhaus-Sterblichkeit assoziiert waren als Drainageverfahren (OR 2,577, 95%KI 1,207-5,494, $p=0,014$).

Weiterhin ergab die Analyse, dass Neoplasien, im Vergleich zu chronischen Pankreatitiden, das Risiko für die Krankenhaus-Sterblichkeit erhöhen (OR 1,733, 95%KI 1,120-2,680, $p=0,014$).

Ein erhöhtes CRP von ≥ 100 mg/l im Serum am Tag des Auftretens der postoperativen Pankreasfistel erhöht ebenfalls das Risiko für Krankenhaus-Sterblichkeit. Verglichen wurde die Kohorte mit CRP-Spiegeln von < 100 mg/l (OR 4,766, 95%KI 1,474-15,406, $p=0,009$).

Auch ein multivariates Regressionsmodell bestätigte, dass CRP-Spiegel von ≥ 100 mg/l im Serum mit einer erhöhten Krankenhaus-Sterblichkeit assoziiert sind (OR 1,007, 95%KI 1,000-1,014, $p=0,047$) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Multivariates binäres logistisches Regressionsmodell (n = 276)

Grenzwerte für Serum- Bilirubin, -Amylase, und -CRP wurden nach (Altman et al. 1994) festgelegt. Nur Werte mit einem signifikanten P < 0,05 in der univariaten Analyse wurden in diese Analyse inkludiert (ausgenommen Alter und Geschlecht der Patienten).

Variable	Reoperation				Krankenhaussterblichkeit			
	Signifikanz	Hazard ratio	95% KI		Signifikanz	Hazard ratio	95% KI	
			unteres	oberes			unteres	oberes
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,465	0,528	0,095	2,932	0,355	1,758	0,532	5,805
Alter (<60 Jahre vs. >60 Jahre)	0,092	4,946	0,770	31,767	0,822	0,872	0,264	2,881
Indexoperation (PD/PPPD vs. Drainage-Prozedur)	0,752	1,208	0,373	3,910	0,238	0,573	0,227	1,445
Grunderkrankung (AC/PAC vs. CP)	0,563	0,553	0,074	4,129	0,293	0,553	0,074	4,129
Serum-Bilirubin (<2 mg/dl vs. >2 mg/dl)	0,001	25,053	3,486	180,069	-	-	-	-
Serum-Amylase (<150 U/ml vs. >150 U/ml)	0,754	0,759	0,135	4,280	-	-	-	-
Serum-CRP (<100 mg/l vs. >100 mg/l)	-	-	-	-	0,047	1,007	1,000	1,014

95%KI, 95% Konfidenzintervall; PD, Pankreatikoduodenektomie; PPPD, pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie; PAC, pankreatisches Adenokarzinom; AC, ampulläres Karzinom; CP, chronische Pankreatitis; CRP, C-reaktives Protein

5. Diskussion

„Whatever the anastomotic techniques used, one can reckon with 10% leaks, of which one quarter will be fatal inspite of all efforts to control them.“ (Trede 1992)

Im Jahr 2005 wurde mit der ISGPF erstmals ein System entwickelt, mithilfe dessen die Inzidenz und der Schweregrad einer Pankreasfistel standardisiert dokumentiert werden konnte. Es wurden drei Schweregrade der POPF definiert. Die Einstufung erfolgt auf Grund von klinischen Symptomen und den durch die POPF hervorgerufenen Komplikationen. Sie liefert jedoch keine Daten über den weiteren klinischen Verlauf des Patienten nach dem Auftreten, beziehungsweise der Diagnose der POPF. Für die Einordnung des Schweregrades bietet die ISGPF einige klinische Parameter an, welche die individuellen klinischen Symptome des Patienten beurteilen, sowie die im Verlauf notwendig gewordenen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen (z.B. Reoperationen, CT-Aufnahmen, Drainage-Prozeduren). In speziellen Situationen bietet diese Einstufung nach Schweregraden jedoch einige Herausforderungen: Wenn ein Patient einzig erhöhte Serum-Amylase-Spiegel in der Flüssigkeit der Drainage aufweist, so muss er als eine Typ-A-Fistel klassifiziert werden. Es ist zu diesem Zeitpunkt noch unklar, ob sich die Fistel im weiteren Verlauf zu einer komplizierten Fistel entwickeln und weitere Maßnahmen nach sich ziehen wird oder ob sie spontan abheilen wird, ohne dass eine Intervention notwendig wird. Der Zeitpunkt der Einstufung ist folglich früh angesetzt und die Erstklassifikation muss gegebenenfalls mehrfach nachkorrigiert werden. Aus diesem Grund konzentriert sich die vorliegende Studie auf das Missverhältnis zwischen der statischen Klassifikation der ISGPF und dem möglichen dynamischen Charakter der postoperativen Pankreasfistel.

Es wurden Risikofaktoren identifiziert, die helfen, die Schwere des klinischen Verlaufes von komplizierten Fisteln (Typ B und C) nach großen pankreaschirurgischen Eingriffen vorherzusagen. Zusätzlich wurden Faktoren bestimmt, die vorhersagen, welche Patienten, bedingt durch die POPF, eine Reoperation im weiteren klinischen Verlauf benötigen werden. Daneben wurden Faktoren identifiziert, welche mit einer höheren Krankenhaus-Sterblichkeit assoziiert waren. Wie im Ergebnisteil dargestellt, stellt ein hoher Spiegel des Serum-Bilirubins am Tag des Auftretens der POPF einen unabhängigen

Risikofaktor dar, welcher mit einer erhöhten Reoperations-Rate assoziiert ist. Ob das Serumbilirubin in diesem Falle Folge oder Ursache einer gestörten Anastomosenheilung ist, lässt sich aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung nicht mit Sicherheit sagen. Interessanterweise zeigten auch diejenigen Patienten ein erhöhtes Risiko für eine erneute Reoperation, welche präoperativ ein erhöhtes Serumbilirubin aufwiesen und welches sich bis zum Zeitpunkt der Operation nicht vollständig normalisierte. Möglicherweise führen erhöhte Bilirubinwerte zu einer systemischen Heilungsverzögerung, welche sich im Rahmen solcher komplexen Operationen augenscheinlich am ehesten an der „Achillesferse“ eines solchen Eingriffes zeigen - in diesem Falle der Pankreasanastomose. Der toxische Effekt der Hyperbilirubinämie ist bis dato nicht vollständig erforscht. Aus dem Fachgebiet der Transplantationschirurgie weiß man, dass ein präoperativ erhöhtes Bilirubin ein erhöhtes Risiko für akute und/oder chronische Abstoßungsreaktionen, sowie für eine höhere Inzidenz von vaskulären Komplikationen darstellt (Wiesner 2001). Bei Konzentrationen von 4mg/dl kommt es in 40-85% der Erythrozyten zu einer Lyse (Kirscher-Zilber et al. 1982). In anderen Studien konnte gezeigt werden das eine hohe Konzentration des Bilirubins in vitro die Funktion der Mitochondrien, sowie eine Vielzahl anderer metabolischer Enzyme hemmt (Cowger et al. 1965). Maines zeigte, dass eine Hyperbilirubinämie über eine konsekutiv erhöhte Hämoxxygenase-1-Aktivität Apoptosen induziert (Maines 2005, Wilke 2007). Ebenfalls denkbar wäre die Korrelation des Risikofaktors Bilirubin mit dem Auftreten von postoperativen Blutungen, wie sie im Zusammenhang mit Blutgerinnungsstörungen bspw. bei Hyperbilirubinämie auftreten können. Diese können diffuse Nachblutungen verursachen, welche die Anastomose konsekutiv gefährden (Rumstadt et al. 1998).

Als ebensolcher laborchemischer Risikomarker wurde ein stark erhöhtes CRP identifiziert: Obwohl bekannt ist, dass erhöhte CRP-Werte generell in der ersten Woche nach einem chirurgischen Eingriff vorkommen können, wurden in dieser Studie stark erhöhte CRP-Werte von ≥ 100 mg/l ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für eine notwendige erneute Operation identifiziert. Hier scheint sich die systemische Entzündungsreaktion, hervorgerufen durch die insuffiziente Heilung der Pankreasanastomose, als Suggestivparameter für einen später eintretenden komplikativen klinischen Verlauf nachweisen zu lassen. Analog zu den erhobenen Daten des Serumbilirubins lässt sich aber aufgrund des Studiendesigns nicht nachweisen, ob das CRP aufgrund der POPF postoperativ erhöht ist, oder ob es gerade bei diesen Patienten zu einer überschießenden

proinflammatorischen Reaktion kommt, welche eine Anastomosenheilung generell kompromittiert. Stumpf und Kollegen (2004) gehen bspw. davon aus, dass jede Anastomosierung des Colons (chirurgisches Trauma) eine mehr oder weniger ausgeprägte Entzündungsreaktion zur Folge hat. Eben dieses Ausmaß der Entzündung bestimmen den Ablauf der Heilung und sei in einem gewissen Rahmen für die Heilung unabdingbar. Ein überschießender Entzündungsprozess wirke sich jedoch negativ auf die Zellproliferation, sowie die Nahtadaptation aus (Arbogast et al. 1978, Koruda und Rolandelli 1990, Stumpf et al. 2004).

Während die ISGPF-Klassifikation keinerlei Möglichkeit bietet, den klinischen Verlauf und die Entwicklung des Allgemeinzustandes eines Patienten mit einer POPF vorherzusagen, wurden in dieser Studie Faktoren gefunden, welche jene Patienten mit relativ unkomplizierten Typ-A- und Typ-B-Fisteln von solchen mit einer schweren klinischen Erkrankung (Typ-C-POPF) unterscheiden können.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine aggressive Intervention in Form einer CT-gesteuerten Drainage, welche den Befund in der CT-Aufnahme ausräumt, die dynamische Verlaufsform der Pankreasfistel nicht zu unterbinden vermag.

In dem analysierten Patientenkollektiv fand sich eine bezeichnende Diskrepanz zwischen der klinischen Realität, beziehungsweise des klinischen Verlaufs, und der ISGPF-Klassifikation: Aus der Gruppe der Typ-C-POPFs wurden 20 Patienten dieser Gruppe nur beigefügt, nachdem sie im postoperativen Verlauf verstorben waren. Keiner dieser Patienten hatte vorher eine Reoperation benötigt oder Symptome und Komplikationen gezeigt, welche mit einer Typ-C-Fistel assoziiert gewesen wären. Alle Patienten dieser Gruppe waren ursprünglich als Typ-A oder Typ-B POPFs klassifiziert worden und mussten durch das postoperative Eintreten ihres Todes, sprich der schwerwiegendsten Komplikation, neu eingestuft werden. Diese 20 Patienten wurden mit den verbleibenden 21 „echten“ Typ-C-Fisteln vergleichend analysiert: Es ließen sich keine signifikanten Faktoren identifizieren, mithilfe jener man den potentiellen weiteren klinischen Verlauf hätte unterscheiden können. Am Tag des Auftretens der Fistel wiesen die in die Analyse einbezogenen laborchemischen Werte im Serum und der Drainage keine signifikanten Unterschiede auf. Interessanterweise wiesen jene Patienten, welche eine POPF entwickelten und im Nachhinein allein auf Grund ihres postoperativen Todes als Typ-C-Fisteln klassifiziert wurden, ein verlängertes Gesamt-Überleben verglichen mit

den Patienten auf, deren Tod direkt mit der postoperativen Fistel assoziiert war. Dies zeigt noch einmal den großen Einfluss, den eine postoperative Fistel auf den Verlauf und das Überleben, beziehungsweise die Mortalitätsrate, haben kann. Eine bessere Vorhersage des postoperativen klinischen Verlaufs ist aus diesem Grund absolut notwendig. Es scheint jedoch so zu sein, dass es sich bei dieser Subkohorte um Patienten handelt, welche von der bestehenden Klassifikation nicht adäquat beschrieben werden und somit auch nicht optimal behandelt werden können. Hohe Amylase-Spiegel in der Drainage-Flüssigkeit haben keinen Einfluss auf den weiteren Verlauf einer komplizierten Fistel, sondern können allein dazu genutzt werden, um die POPF initial zu diagnostizieren. Eine Diskriminierung, ob diese POPF sich zu einer komplizierten Fistel (Typ-B oder Typ-C) entwickeln wird oder ohne weitere klinische Komplikation abheilen wird (Typ-A), ist nicht möglich. Wie schon erwähnt ist es erstaunlicherweise nicht hilfreich, mithilfe von postoperativen CT-Bildern die Schwere des Verlaufes der POPF abzuschätzen. In 52,9% der Patienten fanden sich Ansammlungen von Flüssigkeit in den postoperativen CT-Aufnahmen. Die Indikationen für die Durchführung eines CT waren hauptsächlich erhöhte Amylase-Werte in der Drainage oder Fieber ohne erkennbare Ursache. Obwohl sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Inzidenz der intraabdominalen Flüssigkeitsansammlung und dem ISGPF-Typ fanden, wiesen die Patienten mit einer Typ-B oder Typ-C Fistel die schwerwiegenderen Befunde im CT auf, wie zum Beispiel Abszessbildung oder eine komplette Ablösung der Pankreatojejunostomie. Wie vorher schon erwähnt ist der retrospektive Aspekt des ISGPF-Systems ein Grund dafür, dass zum Beispiel nach der Durchführung einer interventionellen Drainage die POPF automatisch als eine Typ-B-POPF reklassifiziert werden muss (siehe Tabelle 1, Einstufung der POPF-Schweregrade nach ISGPF). Die Indikation zur Durchführung einer solchen CT-gesteuerten Drainage wurde vom behandelnden Chirurgen und Radiologen gestellt und war abhängig von dem individuellen Zustand des Patienten. Aus diesem Grund kann diese Analyse keine Aussage darüber treffen, ob einige der drainierten Typ-B-Fisteln als Typ-A-Fisteln spontan ausgeheilt wären, falls sie nicht entlastet worden wären und somit als Typ-B-Fistel reklassifiziert werden mussten.

Nagai und Kollegen (2011) identifizierten die POPF jüngst als eigenständigen prädiktiven Faktor für ein verkürztes Langzeit-Überleben bei an pankreatischem Adenokarzinom erkrankten Patienten (Nagai et al. 2011). Die Autoren folgerten, dass proinflammatorische Zytokine die Immunantwort des Patienten schwächen und somit das Tumor-

wachstum beschleunigen. Die Ergebnisse der Überlebensanalysen der vorliegenden Studie ließen diesen Schluss nicht zu. Nach der Auswertung der vorliegenden Daten beeinflusst eine POPF selbst nicht das Langzeit-Überleben nach Pankreaschirurgie. Nach einer Gliederung in Kohorten entsprechend ihrer Grunderkrankung und dem Ausschluss jener, welche während des stationären Aufenthaltes verstarben, zeigten Patienten mit oder ohne POPF ein vergleichbares Langzeit-Überleben.

Jene Faktoren, die der Entwicklung von Pankreasfisteln zugrunde liegen, sind in vorangegangenen Studien sorgfältig untersucht worden (Birkmeyer et al. 2007, Büchler et al. 2000, de Castro et al. 2005, DeOliveira et al. 2006, Gueroult et al. 2004, Munoz-Bongrand et al. 2004, Oussoultzoglou et al. 2004, Poon et al. 2002, Pratt et al. 2008, Shyr et al. 2003, Smith et al. 1992, Winter et al. 2006, Yeo 1995, Yeo et al. 1995). Diese verließen sich jedoch auf Definitionen der Pankreasfisteln, welche hauptsächlich auf der Auswertung von Amylase-Spiegeln und der Menge des geförderten Volumens beruhten: In der Literatur werden viele prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer postoperativen Pankreasfistel beschrieben, welche traditionell als Patientenfaktoren, erkrankungs-bezogene Faktoren und operations-bezogene Faktoren klassifiziert werden. Hierunter finden sich als Patientenfaktoren zum Beispiel das Alter, das Geschlecht, die Komorbiditäten, koronare Herzerkrankungen, Diabetes mellitus, Ikterus, die Kreatinin-Clearance oder neoadjuvante Therapien. Als erkrankungs-bezogene Faktoren werden die Textur des Pankreas, die Pathologie, die Größe des Gangs und die Menge des vom Pankreas geförderten Volumens beschrieben. Als operations-bezogene Faktoren werden beispielsweise der intraoperative Blutverlust, die Operationstechnik, die Nutzung von Versiegelungsmitteln, Stents und die pharmakologischen Adjuvantien genannt (Bassi et al. 2005, Berger et al. 2009, Büchler et al. 2000, Pratt et al. 2008). Auf diesen früheren Studien basierend, wird die weiche Textur des pankreatischen parenchymatösen Gewebes als am weitesten akzeptierter Risikofaktor für die Entstehung einer POPF gewertet. Yeo und seine Kollegen beschrieben eine positive Korrelation zwischen der Textur des Drüsengewebes und der Rate der POPFs in ihrem Kollektiv. Sie berichteten auch von signifikant höheren Raten von Fisteln in „weichen“ Drüsengeweben, verglichen mit jenen, welche eine „härtere“ Textur aufwiesen (25% vs. 0%, $p=0,001$) (Yeo et al. 1995). Diese Studie war in der Lage die Resultate von Yeo und seinen Kollegen (1995) zu bestätigen, da Reoperationen bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis weniger oft notwendig waren, als bei Patienten, welche onkologische Resektionen erfahren hatten. Diese Ergebnisse lassen sich

wahrscheinlich auf den Fibrosegrad des Pankreas zurückführen, welcher in der Regel bei der CP deutlicher ausgeprägt ist und somit besseres Nahtwiderlager für die Pankreatikojejunostomie bietet.

Auf der anderen Seite ist die Rolle des Chirurgen selbst unbestreitbar wichtig. Er vermag der Einzige zu sein, der die Sicherheit der Anastomose und die Textur des Pankreasparenchyms, welche mit der Inzidenzrate einer POPF assoziiert sind, beurteilen kann. Es ist bekannt, dass das Erfahrungsniveau, sowohl des individuellen Chirurgen, welcher die Operation durchführt, als auch der Institution, in welcher der Eingriff vorgenommen wird, als prädiktiver Faktor für das Outcome des Patienten nach der Pankreaschirurgie gewertet werden kann (Birkmeyer et al. 2007, Friess et al. 2003). Um das hohe Erfahrungsniveau einzelner Chirurgen sowie die Professionalität der Institutionen, welche eine hohe Anzahl jener speziellen pankreaschirurgischen Eingriffe durchführen, zu bündeln, sollten Exzellenz-Zentren (*Centers of excellence/High-throughput centers*), beziehungsweise Standorte, an denen hochqualifizierte Operateure und eine professionelle, adäquate Umgebung zusammenfallen, gestärkt und gefördert werden (Morgan und Adams 2007, Standop et al. 2009). In diesen Spezialzentren für Pankreasoperationen mit hoher Fallzahl könnten durch optimiertes perioperatives Management, mehr Erfahrung und Routine durch höheres Patientenaufkommen und die Nutzung von interdisziplinären Ressourcen die Mortalitäts- und Morbiditätsraten weiter gesenkt werden (Friess et al. 2003, Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst 2008, Morgan und Adams 2007, Siewert und Siess 2003, Standop et al. 2009). In dieser Umgebung wäre es auch möglich, potentielle Optimierungen an der Index-Operation selbst vorzunehmen, welche die Entstehungsraten der postoperativen Pankreasfisteln senken könnten (End-zu-Seit vs. End-zu-End-Anastomose, Invagination vs. Gang-an-Mucosa, Pankreatogastrostomie, etc). Diese und andere Abweichungen zur Prozessoptimierung könnten in einem solchen Spezialzentrum (*high volume-Zentrum*) validiert, verifiziert und nach Qualitätsmanagement-Leitlinien dokumentiert werden.

Das Management der POPF selbst hängt von dem Schweregrad der klinischen Symptome ab. Die Mehrzahl der POPFs heilen spontan nach einer konservativen Behandlung mit oder ohne einer perkutanen Drainage der Flüssigkeitsansammlung (de Castro et al. 2005, Munoz-Bongrand et al. 2004, Oussoultzoglou et al. 2004). Nach Stellung der Verdachtsdiagnose eines Abszesses oder einer Fistel wird routinemäßig eine Drainage der Sekrete vorgenommen. Die Durchführung einer CT-gesteuerten Drainage und bei Ver-

sagen dieser, eine Lavage und Platzierung von Drainagen ist möglich. Häufig liegen im Bereich der Anastomose bereits Drainagen, welche gegebenenfalls replaziert werden können. Falls die Drainagen nahe der Flüssigkeitsansammlung platziert werden können, beispielsweise durch Ultraschall- (US) oder Computertomographie- (CT) Kontrolle, die Fördermengen regressiv sind, die Flüssigkeit eine zunehmend klare Farbe aufweist, die Infektionszeichen rückläufig sind, die orale Nahrungszufuhr reduziert wird, eine IV-Antibiose verabreicht und ein engmaschiges Monitoring durchgeführt wird, beobachtet man oft einen guten Verlauf, welcher sich durch eine Rückbildung der Fistel auszeichnet (Standop et al. 2009).

Der Stellenwert der Ocreotidgabe ist umstritten; die Datenlage nach dem aktuellen Publikationsstand nicht eindeutig: Das Universitätsklinikum Rostock bestätigte in einer Studie die Wirksamkeit der Verabreichung von Octreotid in die Arteria gastroduodenalis, die eine Verhärtung des Parenchyms und somit eine verbesserte Fadenhaltbarkeit im Tiermodell bewirkte (Foitzik et al. 2006). Auch Zentren wie das Universitätskrankenhaus Bonn befürworten die Gabe dieses Somatostatin-Analogons, welches die Pankreassekretion vermindert, für 7 Tage postoperativ (postOP) (Standop et al. 2009). In der Mehrzahl der durchgeführten randomisierten Studien konnte kein signifikanter Rückgang der Fistelrate beobachtet werden, dementsprechend wird dies in der hiesigen Klinik ebenfalls nicht routinemäßig eingesetzt (Cullen et al. 1994, Yeo 1999, Yoshioka et al. 2010, Zeng et al. 2008).

Basierend auf oben genannten Beobachtungen raten Standop et al (2009) im Falle der Abwesenheit von Peritonitis, Sepsis, Blutung und/oder Organversagen tendenziell zu einem konservativen Management der Pankreasfisteln. Nicht immer führen diese konservativen Maßnahmen jedoch zum gewünschten Ausheilen der Fisteln. So werden zum Teil konservativ anbehandelte Fisteln mit deutlicher Verzögerung nachträglich einer operativen Revision unterzogen. Diese Verzögerung sorgt für einen deutlichen Anstieg der Mortalität (von 2-5% auf 13-60%), Morbidität, sowie einer signifikanten Verlängerung der Krankenhausverweildauer, da das Ergebnis der erneuten Operation durch den inzwischen dekompensierten Patienten ungleich schlechter ist. So sind bei Reoperationen nach Pankreaskopfresektion deutlich höhere Inzidenzen von Anastomosensuffizienzen, Abszessen, Fistelbildungen, Blutungen und Sekundärpankreatitiden zu beobachten (Standop et al. 2009, Sülberg et al. 2010).

Falls die POPF-Patienten nach dem Versagen der konservativen Therapie eine Begleitperitonitis oder eine Sepsis aufweisen, werden diese Fisteln als Typ-C reklassifiziert. In diesen Fällen wird eine dringende Laparotomie notwendig - trotz des Wissens, dass diese Patienten eine weitaus höhere Sterblichkeit aufweisen, als solche, bei denen eine konservative Behandlung noch möglich ist (Bachelier et al. 2008, Grobmyer et al. 2000, Gueroult et al. 2004, Munoz-Bongrand et al. 2004, Poon et al. 2002, Smith et al. 1992, van Berge Henegouwen et al. 1997). Eine Veröffentlichung der Universität Bonn gibt als einzige absolute Reoperationsindikation die totale Anastomoseninsuffizienz an (*Anastomosenbreakdown*). Die klinische Einschätzung erfolgt nach dem Grad der Zerstörung und Entzündung im Peritoneum, dem Zustand des Pankreasstumpfes, sowie der klinischen (In-)Stabilität des Patienten (Standop et al. 2009).

Wird die Entscheidung zur Reoperation gestellt, so ist noch nicht geklärt, welche Art der erneuten Operation in Frage kommt. Allgemeine Behandlungskonzepte beinhalten explorative Laparotomien, Nekrosektomien, Lavage, Blutstillung, Übernähung der Anastomose, Abhängen der Anastomose, Neuanlage der Anastomose, sowie die totale Restpankreatektomie.

Wie schnell der Wandel der Operationsmethoden vor sich gehen kann, sieht man an folgendem Beispiel: Noch 1995 wendet das Universitätsklinikum Heidelberg die totale Pankreatektomie als lebensrettende Reoperationsmethode bei Patienten mit schweren Komplikationen an (Farley et al. 1996), und auch an der Mayo Klinik wird unter Cullen und Kollegen die Restpankreatektomie während der Reoperation häufiger durchgeführt als eine Neuanlage oder Übernähung des Anastomosenlecks (11% vs. 5%) (Cullen et al. 1994). Währenddessen wurden in Minnesota schon seit 1985 keine Restpankreatektomien mehr durchgeführt und diese Methode, bei einer perioperativen Mortalität von 64%, als „letzte Hoffnung“ (*last resort*) angesehen (Smith et al. 1992). Heute haben auch Bonn und andere Zentren sie aufgrund der fatalen Ergebnisse aus dem Komplikationsmanagement gestrichen (Standop et al. 2009).

Standop und Kollegen (2009) etablierten daraufhin am Universitätsklinikum Bonn ein Management zur Fistel-Therapie, welches nach Zeitpunkt der Fistelmanifestation (*time of onset*) und Förderrate (*output rate*) klassifiziert: Frühe Manifestationen (*Early onset*: 1-2d postOP) von Fisteln werden kausal technischen, operationsbedingten Komplikationen zugeschrieben. Diesen wird eine gute Prognose durch eine operative Interventi-

on, wie Übernähung oder Neuanlage der Anastomose, zugesprochen. Späte Manifestationen (*Late onset*) von Fisteln sind ihrer Auffassung nach kleiner und können effektiver konservativ (mit effizienter Drainage) behandelt werden. Endoskopische Eingriffe sind auf Grund der tiefen Lage der Pankreatikojejunostomie meist unmöglich und auch die ERCP stellt keine praktikable Alternative dar. Im Verlauf der Reoperationen sind in oben genannter Studie in über 50% der Fälle mehrere Folge-Operationen notwendig gewesen. Häufige Komplikationen waren die Sepsis, gefolgt von einem langwierigen Etappen-Lavage-Programm und dem sekundären Bauchverschluss. Geschlossenes Packen mit Bauchtüchern (*Closed packing*) oder die geschlossene Lavage (*closed lavage*) könnten hier neue Ansätze sein (Standop J 2009). Darüber hinaus muss in manchen Fällen eine Restpankreatektomie als lebensrettende Maßnahme in Betracht gezogen werden (Farley et al. 1996, Grobmyer et al. 2000, Gueroult et al. 2004, Schlitt et al. 2002, Smith et al. 1992, van Berge Henegouwen et al. 1997). In dem vorliegenden Kollektiv wiesen die Patienten, welche jener Operation zugeführt werden mussten, jedoch eine Mortalität von 100% (9/9) auf. Diese Mortalitätsrate stimmt mit anderen Studien überein und begründet sich hauptsächlich auf der Tatsache, dass diese Patienten sich schon vor dem Eingriff in einem extrem kritischen Zustand befanden (Schlitt et al. 2002).

Die ISGPF-Klassifikation wurde jüngst in einer Studie mit 176 Patienten validiert. In dieser Serie waren Pratt und seine Kollegen (2007) in der Lage, eine Assoziation von Typ-C-Fisteln mit einer höheren Rate von Komplikationen, chirurgischen oder radiologischen Interventionen, längerer Verweildauer auf der Intensivstation und des Gesamtaufenthaltes im Krankenhaus und erhöhten Gesamtkosten nachzuweisen (Pratt et al. 2007). Wie schon erwähnt ist also die ISGPF-Klassifikation ein nützliches System, um postoperativen Pankreasfisteln zu melden und einzustufen und die Inzidenzen und Schweregrade der Fisteln zu vergleichen. Ihr retrospektiver Charakter bedingt aber auch ihren eingeschränkten Nutzen in Bezug auf klinische Entscheidungen. Dies wirft die wichtige Frage nach klinischen prädiktiven Faktoren auf, welche in dieser Studie weiter exploriert wurden. Es ist weiterhin unbekannt, ob die verschiedenen Schweregrade der POPF mit verschiedenen Folgekrankheiten assoziiert sind, welche zusätzlich zu einer Steigerung von Morbidität und Mortalität beitragen. Die kritische Frage bleibt bestehen: Wie kann man einen Patienten mit einer postoperativen Pankreasfistel identifizieren, der mit hoher Wahrscheinlichkeit klinische Komplikationen entwickeln wird, und ihn abgrenzen gegen den Patienten, welcher sicher mit einer Drainage entlassen wer-

den und ambulant weiterbehandelt werden kann? In der Literatur sind nur sehr wenige Daten über prädiktive Faktoren, welche zu dem Zeitpunkt des Auftretens der Fistel eine Einteilung in „Hochrisiko“-Fistel und „Niedrigrisiko“-Fistel erlauben, verfügbar. Frymerman et al schafften es in einer kleinen Serie von Patienten zu zeigen, dass ein weiches Pankreasparenchym in Kombination mit einer hohen Lipasekonzentration in der Drainage am dritten postoperativen Tag als frühe Prädiktoren für die Entwicklung einer Typ-C-Fistel zu werten sind (Frymerman et al. 2010). Fuks und seine Kollegen (2009) konzentrierten sich auf die Identifizierung von prädiktiven Faktoren, welche eine Schichtung der Patienten in Risikogruppen ermöglichen sollte, zur besseren Vorhersage der potentiellen Entwicklung einer Typ-C-Fistel (Fuks et al. 2009). Sie waren jedoch nicht in der Lage, eigenständige unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung der Typ-C-POPF zu identifizieren. In ihrer univariaten Analyse fanden sie jedoch, dass die Struktur des Parenchyms, die Gegenwart einer Pankreatitis, der Grad der Fibrose und der Durchmesser des Wirsung'schen Ganges mit einer Typ-C-Fistel assoziiert waren.

Die vorliegende Studie zeigt, dass ein erhöhtes Bilirubin und eine erhöhte Amylase im Serum am dritten postoperativen Tag mit höheren ISGPF-Schweregraden und zusätzlich mit einer höheren Krankenhaussterblichkeit assoziiert sind. Des Weiteren konnten erhöhte Amylase-Spiegel im Serum als unabhängiger prädiktiver Faktor für die Notwendigkeit einer Reoperation identifiziert werden.

Auch nach der Identifikation von Risikofaktoren, die schwerwiegende Komplikationen welche die Anastomose betreffen, vorhersagen, bleibt ein Problem ungelöst: Wie genau sollen jene Patienten behandelt werden, nachdem bei ihnen am dritten postoperativen Tag erhöhte Bilirubin- und Amylase-Spiegel im Serum nachgewiesen wurden, welche den von uns identifizierten prädiktiven Risikofaktoren für die Entwicklung einer komplizierten Fistel entsprechen?

Fuks und Kollegen (2009) raten zu einem standardisierten klinischen Management für den Fall, dass diese Patienten drei der von ihnen identifizierten Risikofaktoren aufweisen (Fuks et al. 2009). Sie wenden eine engmaschige Überwachung und ein aktives konservatives Management an, welches aus einer komplett parenteralen Ernährung, nasogastrischen Absaugung und, falls notwendig, einer bild-gesteuerten Drainage besteht. Dies mag eine hilfreiche Strategie darstellen, aber ihre Studie liefert keine Hilfestellung bezüglich der Entscheidung, wann und wie diese Patienten einer Reoperation unterzo-

gen werden sollten. Bezugnehmend auf die vorliegenden Daten dieser Studie und wie auch schon von anderen Gruppen gezeigt, kann eine verzögerte oder zu spät ange-setzte Reoperation eine totale Restpankreatektomie notwendig werden lassen. Diese ist, wie auch in den Ergebnissen dieser Studie bestätigt wurde, mit einer dramatisch erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität verbunden (Büchler et al. 2000, Müller et al. 2007). Dieser Eingriff sollte unter allen Umständen vermieden werden, da in dieser und anderen Studien nach der notfallmäßigen Restpankreatektomie eine Krankenhaus-sterblichkeit von 100% beobachtet wurde. Zusätzlich war in dieser Kohorte bei 3 von 9 Patienten (33,3%) eine schwere Peritonitis aufgetreten, welche nach der totalen Pan-createktomie noch weitere Reoperationen nach sich zog.

Anzumerken ist jedoch, dass die vorliegende Studie retrospektiv durch eine explorative Datenbank-Analyse durchgeführt wurde. Eine unbekannte Anzahl von klinisch unauffäl-ligen Typ-A-Fisteln wurde auf Grund der fehlenden klinischen Symptome mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht als solche identifiziert. Des Weiteren wurde die Bestimmung der Amylase-Spiegel in der Drainage nicht routinemäßig durchgeführt, falls die Patien-ten keine klinischen Auffälligkeiten zeigten, die auf das Vorliegen einer POPF hingedeu-tet hätten. Als derartige klinische Zeichen wären zum Beispiel Veränderungen in der Quantität oder Qualität der drainierten Flüssigkeit, allgemeine klinische Verschlechte-rung oder Fieber ohne identifizierten Herd gewertet worden. Dies führt möglicherweise zu einer systematischen Verzerrung, welche den hohen Relativanteil der Typ-B und Typ-C-POPFs in dieser Studie erklären könnte.

Zusammenfassend ist die ISGPF-Klassifizierung als System zur Dokumentation der Inzidenz der postoperativen Pankreasfistel gut geeignet. Die Ergebnisse der vorliegen-ten Studie können ergänzend dazu betroffene Patienten mit einer POPF in Subgrup-pen mit verschiedenen Risikoprofilen unterteilen. Die Ergebnisse der Studie untermau-ern zudem die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung jener Patienten, de-nen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Typ-C-Fistel attestiert wurde. Die Da-ten bestätigen erneut, dass jene Patienten, welche eine Reoperation benötigen, einen schlechteren klinischen Verlauf, beziehungsweise schlechteres Ergebnis, erzielen - somit kann die Empfehlung für eine möglichst frühe Reoperation ausgesprochen wer-den.

6. Zusammenfassung

Einleitung: Ziel der Studie war, die Klassifikation der postoperativen Pankreasfisteln des Kollektivs nach ISGPF-Definition und Optionen und Grenzen des neuen Systems zu analysieren. Klinische und laborchemische Daten des Kollektivs wurden auf potentiell prädiktive Faktoren für die Entwicklung komplizierter POPFs und die Notwendigkeit einer Reoperation sowie Mortalität und Langzeitüberleben untersucht.

Methodik: An einem Kollektiv von 1966 Patienten wurde in der Klinik für Allgemein-, Thorax- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf im Zeitraum von 1992 - 2009 eine Pankreasoperation vorgenommen und in einer retrospektiven Untersuchung die Komplikationen (POPF, Blutung, Magenentleerungsstörung, Entzündung) und Folgeeingriffe, sowie Wiederaufnahmen, Krankenhaussterblichkeit, Gesamtmortalität und Langzeitüberleben analysiert.

Ergebnisse: 276 Patienten (14%) entwickelten eine POPF, 101 (36,6%) benötigten postoperativ eine Reoperation. Die Indikation war in 49 Fällen (48,5%) eine POPF in Kombination mit Sepsis oder Peritonitis; in 48 Fällen (47,5%) eine POPF mit Blutung. Männliche Patienten mit malignen Prozessen benötigten häufiger Reoperationen als weibliche Patienten ($p=0,035$), maligne Erkrankungen erforderten außerdem häufiger eine Reoperation als eine chronische Pankreatitis ($p<0,001$). Krankenhausaufenthalte in dieser Kohorte waren im Median 11 Tage länger. Reoperierte Patienten benötigten postoperativ häufiger ($p<0,001$) und mehr ($p<0,001$) Transfusionen. Erhöhtes Serum-Bilirubin $>2,0$ mg/dl ($p=0,001$) und CRP-Spiegel ≥ 100 mg/l ($p=0,009$) am Tag des Auftretens der POPF sind unabhängige Risikofaktoren, assoziiert mit einer erhöhten Reoperationsrate. Ebenso wurde ein erhöhter Amylase-Spiegel im Serum als unabhängiger prädiktiver Faktor für die Notwendigkeit einer Reoperation identifiziert ($p=0,001$). Ein erhöhtes Bilirubin und eine erhöhte Amylase im Serum am 4. postoperativen Tag korrelierten positiv mit höheren ISGPF-Schweregraden und einer hohen Krankenhaussterblichkeit. Der POPF-Schweregrad beeinflusste das Langzeitüberleben nicht. Patienten mit PCA + Typ-A-POPF lebten 16,0 Monate (8,5-23,4), mit Typ-B 17,2 Monate (11,7-22,7), mit Typ-C 11,8 Monate (7,6-16,1) ($p=0,444$). Patienten mit CP + Typ-A-POPF lebten 125,7 Monate (73,4-250,1), mit Typ-B 95,1 Monate (35,5-152,9), mit Typ-C 110,0 Monate (2,1-250,1) ($p=0,472$). Krankenhaussterblichkeit der Typ-C-Fisteln betrug 40,6%. 16 dieser Fisteln durch Eintreten des Todes von Typ-A/B zu C reklassifiziert.

Schlussfolgerung: Mithilfe der ISGPF-Klassifikation kann die Inzidenz der POPF effektiv dokumentiert werden. Sie kann zur besseren Vergleichbarkeit verschiedener Zentren beitragen. Ihr retrospektiver Charakter bedingt jedoch eine Nachträglichkeit, welche dem behandelten Arzt in der Akutsituation keine sinnvollen Maßnahmen aufzeigen kann. Die Resultate dieser Studie könnten in Ergänzung dazu vorausschauend eine Schichtung jener von einer POPF betroffenen Patienten in verschiedene Risikogruppen ermöglichen. Eine frühe Attestierung eines potentiell schweren Krankheitsbildes ermöglicht dem behandelnden Arzt eine zeitnahe Intervention, wie zum Beispiel die frühe Reoperation. Diese bietet einen Überlebensvorteil gegenüber der späten erneuten Operation des inzwischen dekompensierten Patienten. Die routinemäßige Bestimmung von Bilirubin und Amylase-Spiegeln im Serum der erkrankten Patienten am dritten postoperativen Tag stellt eine effektive Methode zur Risikoabschätzung dar und kann dem Chirurgen somit eine wertvolle Entscheidungshilfe sein. Ebenso gelten die Identifikation eines erhöhten Serum-Bilirubins am Tag des Auftretens der POPF und auf >100mg/dl erhöhte CRP-Werte im Verlauf der ersten Woche postOP als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Reoperationsrate. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen die Bedeutung der Definition der POPF durch die ISGPF. Sie erlauben außerdem die Empfehlung für eine möglichst frühzeitige Reoperation bei Auftreten einer POPF.

Publikation: Die Ergebnisse dieser Studie wurden in *Annals of Surgery* unter dem Titel *"Options and Limitations in Applying the Fistula Classification by the International Study Group for Pancreatic Fistula"* veröffentlicht (Gebauer und Kloth et al. 2012).

Abkürzungsverzeichnis

AZ:	Allgemeinzustand
Bili:	Bilirubin (gesamt)
CP:	Chronische Pankreatitis
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
DEPKR:	duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion
EK:	Erythrozytenkonzentrat
ERCP:	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
Hb:	Hämoglobin-Wert
IL-6:	Interleukin-6
ISGPF:	Internationale Studiengruppe Pankreasfistel (<i>International Study Group of Pancreatic Fistula</i>)
ISGPS:	Internationale Studiengruppe Pankreaschirurgie (<i>International Study Group of Pancreatic Surgery</i>)
IV:	intravenös
KHS:	Krankenhaussterblichkeit
MRCP:	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT:	Magnetresonanztomographie
OR:	<i>Odds</i> -Ratio
Outcome:	Ergebnisse der Patienten/Zustand nach Therapie
PCA:	Pankreaskarzinom
POD:	postoperativer Tag (<i>day</i>)
POPF:	postoperative Pankreasfistel
postOP:	postoperativ
PPPD:	pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie
US:	Ultraschall

Anhangsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Prozedur nach Beger.....	16
Abbildung 2: Frey-Operation: Entfernung des erkrankten Pankreasgewebes.....	17
Abbildung 3: Frey-Operation: Zustand nach Teilentfernung des Pankreaskopfes, Eröffnen des Pankreasganges und Aufnähen einer Dünndarmschlinge	17
Abbildung 4: V-förmige ventrale Exzision	18
Abbildung 5: Präoperative Anatomie	19
Abbildung 6: Anatomie nach Whipple/Rekonstruktion	20
Abbildung 7: PPPD nach Operation	21
Abbildung 8: Grunderkrankung der POPF-Patienten	24
Abbildung 9: Indexoperation der POPF-Patienten.....	24
Abbildung 10: Indikation zur Reoperation.....	25
Abbildung 11: Maßnahmen bei Reoperation	27
Abbildung 12: Reoperierte vs. Konservative: Erhalt von Blutkonserven.....	28
Abbildung 13: Transfusionsbedarf vs. keine Transfusionen nach Indexoperation	29
Abbildung 14: Präoperative CRP-Spiegel der Gruppen Reoperierte/Konservative	30
Abbildung 15: Krankenhaus-Sterblichkeit der beiden Gruppen	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtigste Kriterien zur POPF-Schweregradeinteilung	10
Tabelle 2: Klinisch-path. Daten aller Patienten mit Operationen am Pankreas	23
Tabelle 3: Indikation zur Reoperation.....	25
Tabelle 4: Mediane Zeitintervalle seit der Erstoperation.....	26
Tabelle 5: Prozeduren während der Reoperation.....	26
Tabelle 6: ReOP vs. Konservativ: Geschlecht, Alter, Grunderkrankung; Krankenhausmortalität.....	32
Tabelle 7: Klinisch-pathologische Daten der Patienten mit POPF.....	37
Tabelle 8: Multivariates binäres logistisches Regressionsmodell	42

Literaturverzeichnis

Adsay NV, Basturk O, Thirabanjasak D. "Diagnostic features and differential diagnosis of autoimmune pancreatitis." *Semin Diagn Pathol* 22, Nr. 4 (2005): 309-317.

Agnes, M., ed. *Webster's New World College Dictionary*. Vol. 4. Cleveland: Wiley, 1999.

Altman DG, Lausen B, Sauerbrei W, et al. "Dangers of using "optimal" cutpoints in the evaluation of prognostic factors." *J Natl Cancer Inst* 86, Nr. 11 (1994): 829-835.

Arbogast R, Gay B, Hocht B. "Effect of suture materials on the mechanical strength of intestinal anastomoses. Comparative animal experimental studies on the rabbit ileum with various suture materials." *Chirurg* 49 (1978): 640.

Büchler MW, Friess H, Wagner M, et al. "Pancreatic fistula after pancreatic head resection." *Br J Surg* 87 (2000): 883-889.

Bachellier P, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. "Pancreatogastrostomy as a salvage procedure to treat severe postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy." *Arch Surg* 143, Nr. 10 (2008): 966-971.

Bachmann K, Kutup A, Mann O, et al. "Surgical treatment in chronic pancreatitis timing and type of procedure." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24, Nr. 3 (2010): 299-310.

Bachmann K, Mann O, Izbicki JR. "Surgery in chronic pancreatitis." *G Chir* 33, Nr. 1/2 (2012): 5-9.

Bachmann K, Mann O, Izbicki JR, et al. "Chronic pancreatitis - a surgeons' view." *Med Sci Monit* 14, Nr. 11 (2008): 198-205.

Bachmann, K, JR Izbicki, and EF Yekebas. "Chronic pancreatitis: modern surgical management." *Langenbeck's Arch Surg* 396, Nr. 2 (2011): 139-149.

Bapat RD, Satish R, Kantharia CV. "Choice of Surgical Procedures for Chronic Pancreatitis." *BHJ* 43, Nr. 1 (2001): 1.

Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. "Pancreatic Fistula Rate after Pancreatic Resection." *Dig Surg* 21 (2004): 54-59.

Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. "Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition." *World J Surg* 138, Nr. 1 (2005): 8-13.

Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, et al. "Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis." *Surgery* 97, Nr. 4 (1985): 467-473.

Berger AC, Howard TJ, Kennedy EP, et al. "Does type of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy decrease rate of pancreatic fistula? A randomized, prospective, dual-institution trial." *J Am Coll Surg* 208, Nr. 5 (2009): 738-749.

Birkmeyer JD, Sun Y, Wong SL, et al. "Hospital volume and late survival after cancer surgery." *Ann Surg* 245, Nr. 5 (2007): 777-783.

Columbia University Department of Surgery. *The Pancreas Center*. 02 2012. http://pancreasmd.org/ed_treatment_wp.html (Zugriff: 03.02.2012).

Cowger ML, Igo RP, Labbe RF. "The mechanism of bilirubin toxicity studied with purified respiratory enzyme and tissue culture system." *Biochemistry* 4 (1965): 2763-2770.

Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM, et al. "Pancreatic Anastomotic Leak After Pancreaticoduodenectomy: Incidence, Significance, and Management." *Am J Surg* 168 (1994): 295-298.

Darge, K, and S. Anupindi. "Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP." *Pediatr Radiol* 39, Nr. 2 (2009): 153-157.

de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, et al. "Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy." *Br J Surg* 92, Nr. 9 (2005): 117-123.

DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, et al. "Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy." *Ann Surg* 244, Nr. 6 (2006): 931-939.

Diener MK, Seiler CM, Rossion I, et al. "Effectiveness of stapler versus hand-sewn closure after DISTal PANcreaTectomy (DISPACT trial): a randomised, controlled multicentre trial." *The Lancet* 377 (2011): 1514-1522.

Duval, MK. "Caudal pancreatico jejunostomy for chronic relapsing pancreatitis." *Ann Surg* 140 (1954): 775-785.

Farley DR, Schwall G, Trede M. "Completion pancreatectomy for surgical complications after pancreaticoduodenectomy." *Br J Surg* 83 (1996): 176-179.

Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. "A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma." *Surgery* 138, Nr. 4 (2005): 628-630.

Foitzik T, Gock M, Schramm C, et al. "Octreotid härtet das Pankreas." *Chirurgisches Forum* 35 (2006): 237.

Frey, C.F. "The surgical management of chronic pancreatitis: the Frey procedure." *Adv Surg* 32 (1999): 41-85.

- Friess H, Kleeff J, Fischer L, et al. "Chirurgische Standardtherapie beim Pankreaskarzinom." *Der Chirurg* 74, Nr. 3 (2003): 183-190.
- Frymerman AS, Schuld J, Ziehen P, et al. "Impact of postoperative pancreatic fistula on surgical outcome--the need for a classification-driven risk management." *J Gastrointest Surg* 14, Nr. 4 (2010): 711-718.
- Fuks D, Piessen G, Huet E, et al. "Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors." *Am J Surg* 197, Nr. 6 (2009): 702-729.
- Gebauer F, Kloth K, Tachezy M, et al. "Options and Limitations in Applying the Fistula Classification by the International Study Group for Pancreatic Fistula." *Ann Surg* 256, Nr. 1 (2012): 130-138.
- George HS, Michael BF, David MN, et al. "Pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis : Long term results in 105 patients." *Arch Surg* 135 (2000): 517-524.
- Grobmyer SR, Rivadeneira DE, Goodman CA, et al. "Pancreatic anastomotic failure after pancreaticoduodenectomy." *Am J Surg* 180, Nr. 2 (2000): 117-120.
- Gueroult S, Parc Y, Duron F, et al. "Completion pancreatectomy for postoperative peritonitis after pancreaticoduodenectomy: early and late outcome." *Arch Surg* 139, Nr. 1 (2004): 16-19.
- Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, et al. "Complications of pancreatic cancer resection." *Digest Surg* 19 (2002): 138-146.
- Harper, D. *Online Etymology Dictionary*. 2001. <http://www.etymonline.com/index.php> (Zugriff: 04.04.2010).
- Henne-Bruns, D., et al. *Duale Reihe Chirurgie*. Vol. 3., Stuttgart: Thieme Verlag, 2008, S. 528-48.
- Herold, G., et al. *Innere Medizin*. Köln: Herold Verlag, 2010, S. 480-86.
- Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, et al. "Duodenum preserving resection of the head of pancreas in chronic pancreatitis." *Ann Surg* 221, Nr. 4 (1995): 350-358.
- Izbicki, J.R., Blöchle, C., Bröring, D.C., et al. "Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: prospective evaluation of a new surgical procedure." *Ann Surg* 227, Nr. 2 (1998): 213-219.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. "Cancer Statistics, 2010." *CA-Cancer J Clin* 60, Nr. 5 (2010): 277-300.
- Köninger J, Friess H, Müller M, et al. "Die duodenumhaltende Pankreaskopfresektion." *Der Chirurg* (Springer) 75, Nr. 8 (2004): 781-788.

- Kim MJ, Oh CR, Lee KT. "Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis." *Korean J Gastroenterol* 56, Nr. 5 (2010): 276-84.
- Kirscher-Zilber I, Rabizadeh E, Shklai N. "The interaction of hemin and bilirubin with the human red cell membrane." *Biochim Biophys Acta* 690 (1982): 20-30.
- Koruda MJ, Rolandelli RH. "Current research review: experimental studies on the healing of colonic anastomoses." *J Surg Res* 48 (1990): 504.
- Kubota, K. "Recent advances and limitations of surgical treatment for pancreatic cancer." *World J Clin Oncol* 2, Nr. 5 (5 2011): 225-228.
- Lee LS, Clancy T, Kadiyala V, et al. "Interdisciplinary management of cystic neoplasms of the pancreas." *Gastroenterol Res Pract*, 10/2012, Epub - im Druck.
- Löser J, Schiefke I, Lauer H, et al. "Pyloruserhaltende vs. klassische Kausch-Whipple Operation bei malignen und benignen Pankreaskopf- und periampullären Tumoren Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Studie." *Chirurgisches Forum* 2007 36, Nr. 1 (2007): 17-19.
- Maines MD. "The heme oxygenase system: update 2005." *Antioxid Redox Signal* 7, Nr. 11-12 (2005): 1761-1766.
- Mayerle J, Stier A, Lerch M, et al. "Chronische Pankreatitis - Diagnostik und Therapie." *Chirurg* 75 (2004): 731-748.
- Mihaljevic AL, Kleeff J, Friess H. "Beger's operation and the Berne modification: origin and current results." *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 17, Nr. 6 (2009): 735-744.
- Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst. "Bericht zur Umsetzung der Empfehlungen der Medizinstrukturkommission Baden-Württemberg." Referat 42, Hochschulmedizin, Baden-Württemberg, 2008, 42-741.1-2/242.
- Morgan KA, Adams DB. "Management of Internal and External Pancreatic Fistulas." *Surg Clin N Am*, 2007: 1503-1513.
- Müller MW, Friess H, Kleeff J, et al. "Is there still a role for total pancreatectomy?" *Ann Surg* 246, Nr. 6 (2007): 966-975.
- Munoz-Bongrand N, Sauvanet A, Denys A, et al. "Conservative Management of pancreatic fistula after pankreatikoduodenektomy with pankreaticogastrostomy." *J Am Coll Surg* 199, Nr. 2 (2004): 198-203.
- Nagai S, Fujii T, Kodera Y, et al. "Recurrence Pattern and Prognosis of Pancreatic Cancer after Pancreatic Fistula." *Ann Surg Oncol* 18, Nr. 8 (2011): 2329-37.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. "Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer." *JAMA* 297, Nr. 3 (2007): 267-277.

- Oussoultzoglou E, Bachellier P, Bigourdan JM, et al. "Pancreaticogastrostomy decreased relaparotomy compared with pancreaticojejunostomy." *Arch Surg* 139, Nr. 3 (2004): 327-335.
- Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. "Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group." *Ann Surg* 228 (1998): 508-517.
- Pedrazzoli S, Pasquali C, Sperti C. "Extent of lymphadenectomy in the resection of pancreatic cancer. Analysis of the existing evidence." *Rocz Akad Med Bialymst* 50 (2005): 85-90.
- Poon RT, Lo SH, Fong D, et al. "Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy." *Am J Surg* 183, Nr. 1 (2002): 42-52.
- Post, S. "Operationen an der Bauchspeicheldrüse." *Universitätsmedizin Mannheim - Leitfaden für Patienten* 4 (10/2008).
- Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM Jr. "Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme." *World J Surg* 32, Nr. 3 (2008): 419-428.
- Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, et al. "Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme." *Ann Surg* 245, Nr. 3 (2007): 443-451.
- Roche Pharma AG. *Bauchspeicheldrüsenkrebs*. 2012. <http://www.aus-der-mitte.de/presseportal/bildmaterial.html> (Zugriff: 03.02.2012).
- Rodriguez JR, Germes SS, Panharipande PV, et al. "Implications and cost of pancreatic leak following distal pancreatic resection." *Arch Surg* 141 (2006): 361-366.
- Rumpf KD, Pichlmayr R. "Eine Methode zur chirurgischen Behandlung der Chronischen Pankreatitis: Die transduodenale Pankreatikoplastik." *Chirurg* 54 (1983): 722-727.
- Rumstadt B, Schwab M, Korth P, et al. "Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy." *Ann Surg* 227 (1998): 236-241.
- Sülberg, D., Chromik AM, Köster O, et al. "Prävention und Management von postoperativen Komplikationen in der Pankreaschirurgie." *Zentralblatt für Chirurgie* 135, Nr. 2 (2010): 129-138.
- Sarles, H. "Chronic pancreatitis and diabetes." *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 6, Nr. 4 (1992): 745-757.
- Schäfer M, Müllhaupt B, Clavien PA. "Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis." *Ann Surg* 236 (2002): 137-148.

- Schlitt HJ, Schmidt U, Simunec D, et al. "Morbidity and mortality associated with pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy following partial pancreatoduodenectomy." *Br J Surg* 89, Nr. 10 (2002): 1245-1251.
- Schmied, M., et al. "Das Pankreaskarzinom: aktuelle Therapiekonzepte." *Schweiz Medical Forum* 4 (2004): 579-584.
- Schmoll, H-J. *Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie*. Vol. 4. Springer, 2005.
- Sebens S, Schäfer H. "The tumor stroma as mediator of drug resistance – a potential target to improve cancer therapy." *Curr Pharm Biotechnol* 13(11), Nr. 1 (2012): 2259-72.
- Shyr Y, Su C, Wu C, et al. "Does Drainage Fluid Amylase Reflect Pancreatic Leakage after Pancreaticoduodenectomy?" *World J Surg* 27 (2003): 606-610.
- Siewert JR, Siess MA. "High volume hospital. The connection between number of cases and outcome quality in surgery." *Chirurg* 74 (2003): 278–281.
- Smith CD, Sarr MG, vanHeerden JA. "Completion Pancreatectomy following Pancreaticoduodenectomy: Clinical Experience." *World J Surg* 16 (1992): 521-524.
- Standop J, Glowka T, Schmitz V, et al. "Operative Re-intervention Following Pancreatic Head Resection: Indications and Outcome." *J Gastrointest Surg* 13 (2009): 1503-1509.
- Strate T, Bachmann K, Busch P, et al. "Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial." *Gastroenterology* 134, Nr. 5 (2008): 1406-1411.
- Stumpf M, Klinge U, Mertens PR. "Anastomosenheilung - Prognostische Faktoren." *Der Chirurg* 75, Nr. 11 (2004): 1056-1062.
- Sugimoto, M. "Recent advances in visualization, imaging, and navigation in hepatobiliary and pancreatic sciences." *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences* 17, Nr. 5 (2010): 574-576.
- Traverso LW, Wada K, Shinchu H, et al. "A clinically-relevant definition of pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy." *Gastroenterology* 56 (2004): 7.
- Trede, M. "Invited Commentary." *World J Surg* 16, Nr. 3 (1992): 524.
- van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM, et al. "Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant." *J Am Coll Surg* 185, Nr. 1 (1997): 18-24.
- Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. "Pancreatic cancer." *Lancet* 378 (2011): 607-620.

Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. "Postpancreatectomy hemorrhage (PPH) - An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition." *Surgery* 142, Nr. 20 (2007): 5.

Wiesner, RH. "Liver transplantation for PSC." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15, Nr. 4 (2001): 667-680.

Wilke, MM. "Untersuchungen zum Einfluss einer präoperativen Hyperbilirubinämie auf die postoperative Transplantatfunktion bei lebertransplantierten Patienten." Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, *Charité, Berlin*, 2007.

Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. "1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience." *J Gastrointest Surg* 10, Nr. 9 (2006): 1199-1210.

Yekebas EF, Bogoevski D, Honarpisheh H, et al. "Long-term follow-up in small duct chronic pancreatitis: A plea for extended drainage by "V-shaped excision" of the anterior aspect of the pancreas." *Ann Surg* 244, Nr. 6 (2006): 940-946.

Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. "A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy." *Ann Surg* 222, Nr. 4 (1995): 580-592.

Yeo, CJ. "The Johns Hopkins experience with pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma." *J Gastrointest Surg* 4, Nr. 3 (2000): 231-232.

Yeo, CJ. "Does prophylactic octreotide benefit patients undergoing elective pancreatic resection?" *J Gastrointest Surg* 3, Nr. 3 (1999): 223-224.

Yeo, CJ. "Management of complications following pancreaticoduodenectomy." *Surg Clin North Am* 75, Nr. 5 (1995): 913-924.

Yoshioka R, Saiura A, Koga R, et al. "Risk Factors for Clinical Pancreatic Fistula After Distal Pancreatectomy: Analysis of 100 Consecutive Patients." *World J Surg* 34 (2010): 121-125.

Zeng Q, Zhang Q, Han S, et al. "Efficacy of somatostatin and its analogues in prevention of postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Pancreas* 36 (2008): 18-25.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. M. Bockhorn für die kompetente und effiziente Betreuung meiner Doktorarbeit, sowie die schnelle Korrektur und die Hilfestellung bei der Erstellung unseres Papers.

Ich danke Herrn Dr. med. Florian Gebauer für die engagierte Betreuung meiner Doktorarbeit, die unendliche Geduld, die aufbauenden Gespräche, die Chance, die er mir mit dieser Arbeit gegeben hat, die Idee, ein Paper einzureichen und vor allem für die Hilfe, jeden Schritt davon anzugehen und auch zu Ende zu gehen.

Und ich möchte meinen Eltern, Rita & Dr. Joachim Kloth, danken, ohne die ich weder studieren, noch eine Doktorarbeit hätte schreiben können, geschweige denn der Mensch zu werden, der ich jetzt bin.

Lebenslauf

Nachname: Kloth
Vorname: Katja
Geburtsdatum: 28.11.1986
Geburtsort: Hannover, Deutschland

Eltern: Dr. Joachim Kloth, Ingenieur
Rita Kloth, Apothekerin

Schullaufbahn: 1993 – 1997 Wilhelm-Busch-Schule, Hannover
1997 – 1999 Orientierungstufe Martensplatz, Hannover
1999 – 2006 Gymnasium Humboldtschule, Hannover
2006 Abitur

Studium: 2006 – *heute* Universität Hamburg, *UKE Hamburg*
02/2007 Zusatzqualifikation *Molekulare Medizin*, UKE
Herbst 2008 1. Ärztliche Prüfung
Seit 09/2009 Doktorarbeit Allgemeinchirurgie, *UKE Hamburg*
07/2012 Veröffentlichung Paper, *Annals of Surgery*
10/2012 2. Ärztliche Prüfung

Praktika: 07-09/2006 Krankenpflegepraktikum, Allgemeinchirurgie,
Canada Bay Hospital, Sydney, Australien
07/2007 Krankenpflegepraktikum, Gynäkologie,
Vinzenzkrankenhaus, Hannover
01-02/2009 Famulatur, Gynäkologie/Geburtshilfe,
Scarborough Regional Hospital, Tobago
03/2009 Famulatur, Pädiatrie,
Praxis Dr. Bultmann, Hannover
07/2009 Famulatur, Gynäkologie/Geburtshilfe,
MH Hannover
08/2009 Famulatur, Strahlentherapie,
Praxis Dr. Fehlauer, Hamburg
2010-2011 OP-Assistenz, *Die Facharztklinik*, Hamburg
08-12/2011 PJ-Tertial Innere Medizin, *Flinders Medical School*,
Adelaide, Australien
12/11-03/12 PJ-Tertial Gynäkologie, *Kantonsspital Nidwalden*,
Stans, Schweiz
03-05/2012 PJ-Tertial Kinderchirurgie, *Kinderspital Zürich*,
Zürich, Schweiz
05-07/2012 PJ-Tertial Chirurgie, *Klinikum Itzehoe*

Eidesstattliche Versicherung

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

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

Katja Kloth

.....

Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in geteilter Erstautorenschaft veröffentlicht:

Annals of Surgery, Juli 2012; Ausgabe 256(1): S.130-138.

Options and limitations in applying the fistula classification by the international study group for pancreatic fistula.

Gebauer F, Kloth K, Tachezy M, Vashist YK, Cataldegirmen G, Izbicki JR, Bockhorn M.

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland.