

Aus der Klinik für Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich von Kurz- und Langzeitfolgen der akut
nekrotisierenden Pankreatitis nach chirurgischer oder
endoskopischer Nekrosektomie

Comparison of short- and long-term effects of the acute
necrotizing pancreatitis after surgical or endoscopic
necrosectomy

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Svenja Schönauer

Datum der Promotion: 03.03.2023

Vorwort

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet und das generische Maskulinum verwendet, wobei beide Geschlechter sowie weitere Geschlechtsidentitäten gleichermaßen eingeschlossen sind.

Inhalt

1	Abkürzungsverzeichnis	6
2	Tabellenverzeichnis	7
3	Abbildungsverzeichnis	9
4	Abstract.....	10
5	Einleitung	13
5.1	Akut nekrotisierende Pankreatitis	13
5.1.1	Krankheitsbild, Ätiologie und Epidemiologie	13
5.1.2	Klinik und Diagnosestellung.....	14
5.1.3	Klassifikation, Definition und prognostische Parameter	15
5.1.4	Konservative Therapiemaßnahmen	16
5.1.5	Komplikationen	18
5.2	Endoskopische Nekrosenentfernung.....	19
5.2.1	Indikationsstellung	19
5.2.2	Entwicklung der Technik über die Zeit	19
5.3	Operationsverfahren.....	20
5.3.1	Operative Indikationsstellung.....	20
5.3.2	Entwicklung der operativen Verfahren	21
5.4	Fragestellung.....	22
6	Material und Methoden	23
6.1	Patientenkohorten	23
6.1.1	Einschlusskriterien	23
6.1.2	Ausschlusskriterien	23
6.2	Datenerfassung	23
6.3	Erfasste Parameter.....	24
6.3.1	Daten zur Intervention.....	24
6.3.2	Daten vor Intervention.....	24
6.3.3	Daten zum Aufenthalt	25
6.3.4	Daten im Krankenhausaufenthalt nach Intervention	26
6.3.5	Daten im Kurz- und Langzeitverlauf nach Entlassung	26
7	Interventionelle und operative Techniken.....	27
7.1	Endoskopische Vorgehensweise.....	27
7.1.1	Transmurale Punktion und Drainagenanlage.....	28
7.1.2	Endoskopische Nekrosenentfernung	28
7.1.3	Drainagetherapie und Konsolidierung der ehemaligen Nekrosehöhle ..	29

7.2	Operative Nekrosenentfernung	29
7.2.1	Operative Indikationsstellung	29
7.2.2	Chirurgisches Vorgehen	30
7.2.3	Resezierende Techniken	30
7.2.4	Nicht-resezierende Techniken	31
7.3	Statistik.....	32
8	Ergebnisse	33
8.1	Allgemeine und demographische Daten vor dem Eingriff.....	33
8.1.1	Patientengruppen.....	33
8.1.2	Übersicht chirurgische Patienten	33
8.1.3	Übersicht endoskopische Patienten.....	34
8.1.4	Altersverteilung	34
8.1.5	Geschlecht.....	35
8.1.6	Genese der Pankreatitis	35
8.1.7	Diabetes mellitus vor Auftreten der Pankreatitis	36
8.1.8	Exokrine Pankreasinsuffizienz vor Auftreten der Pankreatitis.....	36
8.1.9	Sepsis	36
8.1.10	Multiorganversagen	36
8.1.11	Beatmung	37
8.1.12	Akutes Nierenversagen und Dialyse	37
8.2	Daten zu Intervention und Aufenthalt	37
8.2.1	Operationstechniken	37
8.2.2	Zugang zur Nekrosehöhle der endoskopischen Patienten.....	38
8.2.3	Indikationsstellung zum Eingriff.....	39
8.2.4	Anzahl der Eingriffe zur Behandlung der Nekrosen	39
8.2.5	Stationäre Aufenthaltsdauer und Liegedauer auf der Intensivstation....	40
8.3	Postoperative und postinterventionelle Ergebnisse	41
8.3.1	Mortalität	41
8.3.2	Operationen	43
8.3.3	Sepsis	46
8.3.4	Multiorganversagen	46
8.3.5	Beatmung	46
8.3.6	Akutes Nierenversagen und Dialyse	47
8.3.7	Diabetes mellitus.....	47
8.3.8	Exokrine Pankreasinsuffizienz	48
8.4	Ergebnisse sechs Monate nach dem Ersteingriff	48
8.4.1	Überleben	48

8.4.2	Operationen	50
8.4.3	Rezidiv	51
8.4.4	Diabetes mellitus.....	51
8.4.5	Exokrine Pankreasinsuffizienz	52
8.5	Ergebnisse im Langzeitverlauf	52
8.5.1	Überleben	52
8.5.2	Rezidiv	55
8.5.3	Diabetes mellitus.....	55
8.5.4	Exokrine Pankreasinsuffizienz	56
9	Diskussion.....	56
9.1	Diskussion der Ergebnisse	56
9.2	Zusammenfassung und Limitationen der Studie	70
10	Literaturverzeichnis	73
11	Eidesstattliche Versicherung.....	81
12	Lebenslauf	82
13	Danksagung.....	84
14	Bescheinigung Statistik.....	85

1 Abkürzungsverzeichnis

APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification
ASA	American Society of Anesthesiologists physical status classification
CCE	Cholezystektomie
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CVK	Campus Virchow Klinikum
EF-Drainage	Easy-Flow-Drainage
ERC	Endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ETG	Endoscopic transgastric necrosectomy
EUS	Endoskopischer Ultraschall
GEPARD	German Study on Pancreatic and Retroperitoneal Debridement
GIT	Gastrointestinaltrakt
ICD	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems
IL-6	Interleukin-6
ITS	Intensivstation
MARPN	Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy
NOTES	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery
ONE	Open Necrosectomy
OP	Operation
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
STUP	Step-Up-Approach
US	United States
VARD	Video-assistiertes retroperitoneales Debridement

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Atlanta-Klassifikation in zeitlicher Gegenüberstellung (modifiziert nach Tenner et al. 2013, Seite 1405 und Banks et al. 2013, Seite 108 (5, 12)).....	15
Tabelle 2: Modifizierter Marshall-Score zur Darstellung der Schwere von Organfunktionsstörungen (aus dem Englischen nach Banks et al. 2013, S. 106 (12)).....	16
Tabelle 3: Genese der Pankreatitis beider Patientengruppen	36
Tabelle 4: Vergleich der präinterventionellen invasiven Beatmung	37
Tabelle 5: Indikationsstellung zum Eingriff beider Patientengruppen	39
Tabelle 6: Vergleich der Eingriffsanzahl zur Behandlung von Nekrosen	40
Tabelle 7: Anzahl intraoperativer Cholezystektomie der chirurgischen Patienten	40
Tabelle 8: Vergleich der stationären Aufenthaltsdauer und Liegedauer auf der Intensivstation in Tagen.....	41
Tabelle 9: Postinterventionelle Mortalität beider Patientengruppen.....	42
Tabelle 10: Vergleich der kumulierten Sterberate nach Tagen.....	42
Tabelle 11: Vergleich postinterventioneller Operationen	44
Tabelle 12: Vergleich der Anzahl postinterventioneller chirurgischer Eingriffe	44
Tabelle 13: Ursachen des ersten postinterventionellen Eingriffes beider Patientengruppen	45
Tabelle 14: Ursachen des zweiten postinterventionellen Eingriffes beider Patientengruppen	45
Tabelle 15: Vergleich postinterventioneller Cholezystektomie (CCE).....	45
Tabelle 16: Vergleich postinterventioneller invasiver Beatmung.....	46
Tabelle 17: Unterteilung der postinterventionell beatmeten Patienten.....	47
Tabelle 18: Vergleich postinterventionelles akutes Nierenversagen.....	47
Tabelle 19: Vergleich postinterventioneller exokriner Pankreasinsuffizienz	48
Tabelle 20: Vergleich der kumulierten Sterberate sechs Monate nach Ersteingriff...	49
Tabelle 21: Operationsursachen im Zeitraum sechs Monate nach Ersteingriff beider Patientengruppen	51
Tabelle 22: Vergleich der Anzahl an Cholezystektomien sechs Monate nach Ersteingriff	51

Tabelle 23: Vergleich der Häufigkeit exokriner Pankreasinsuffizienz sechs Monate nach Ersteingriff	52
Tabelle 24: Vergleich der exokrinen Pankreasinsuffizienz vor Pankreatitis und sechs Monate nach Ersteingriff	52
Tabelle 25: Vergleich der kumulierten Sterberate nach Jahren	53
Tabelle 26: Vergleich der Rezidiv-Rate im Langzeitverlauf	55
Tabelle 27: Vergleich der exokrinen Pankreasinsuffizienz im Langzeitverlauf	56
Tabelle 28: Vergleich der exokrinen Pankreasinsuffizienz vor Pankreatitis und im Langzeitverlauf	56

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht chirurgische Patientengruppe	34
Abbildung 2: Übersicht endoskopische Patientengruppe	34
Abbildung 3: Altersverteilung beider Patientengruppen in Jahren zum Zeitpunkt des Ersteingriffs.....	35
Abbildung 4: Häufigkeiten der Operationstechniken.....	38
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des endoskopischen Zugangs.....	38
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Todesursachen chirurgischer Patienten	42
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Todesursachen endoskopischer Patienten..	43
Abbildung 8: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit beider Patientengruppen sechs Monate nach Ersteingriff	49
Abbildung 9: Todesursachen endoskopischer Patienten nach Entlassung und sechs Monate nach Ersteingriff	50
Abbildung 10: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit beider Patientengruppen ein Jahr nach Ersteingriff.....	53
Abbildung 11: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit beider Patientengruppen nach Kaplan-Meier im Langzeitverlauf	54
Abbildung 12: Todesursachen der chirurgischen Patienten im Langzeitverlauf.....	54
Abbildung 13: Todesursachen der endoskopischen Patienten im Langzeitverlauf...	55

4 Abstract

Einleitung: Die akut nekrotisierende Pankreatitis ist trotz Weiterentwicklung chirurgischer und endoskopischer Techniken mit einer hohen Mortalität behaftet. Lange Zeit galt die operative Nekrosenentfernung als Therapiestandard. Die endoskopische Nekrosektomie wurde im Jahr 2000 erstmalig beschrieben und konnte als Therapieoption etabliert werden. Die Frage der Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Vorgehen und letztlich der optimalen Behandlung bei nekrotisierender Pankreatitis bleibt jedoch offen.

Methoden: Die Studie evaluiert die Kurz- und Langzeitergebnisse von Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis nach endoskopischer oder chirurgischer Nekrosektomie im Hinblick auf Mortalität, periinterventionelle Morbidität sowie exokrine oder endokrine Pankreasinsuffizienz. Alle konsekutiv erfassten Patienten, welche im Zeitraum zwischen 2002 und 2014 mit der Diagnose einer nekrotisierenden Pankreatitis endoskopisch-interventionell behandelt wurden, werden im Rahmen dieser retrospektiven Analyse mit allen konsekutiv erfassten Patienten verglichen, welche im selben Zeitraum mit der Diagnose der nekrotisierenden Pankreatitis einer offen-operativen Therapie unterzogen wurden.

Ergebnisse: Es wurden 45 chirurgische Patienten (5 Jahre Nachbeobachtung) und 69 endoskopische Patienten (4 Jahre Nachbeobachtung) eingeschlossen. Die postinterventionelle kumulierte Mortalitätsrate nach 60 Tagen (11 % vs. 9 %, $p=0,7$) unterscheidet sich nicht signifikant. In der chirurgischen Gruppe ist die postinterventionelle Liegezeit im Krankenhaus (60 vs. 23 Tage, $p=0,002$) und auf der Intensivstation (44 vs. 37 Tage, $p<0,001$) signifikant länger und die Rate postinterventioneller Operationen signifikant höher (47 % vs. 5 %, $p<0,001$). Der Vergleich postinterventioneller Sepsis (25 % vs. 19 %, $p=0,5$), Multiorganversagen (18 % vs. 6 %, $p=0,057$) und Diabetes mellitus (46 % vs. 33 %, $p=0,16$) ergibt keinen signifikanten Unterschied. Nach operativem Vorgehen treten invasive Beatmung (11 % vs. 6 %, $p<0,001$), akutes Nierenversagen (25 % vs. 10 %, $p=0,04$) und die exokrine Pankreasinsuffizienz (kurzfristig 32 % vs. 17 %, $p=0,01$, Langzeitverlauf 50 % vs. 21 %, $p=0,009$) signifikant häufiger auf. Das Rezidivrisiko im Langzeitverlauf ist signifikant höher in der chirurgischen Patientengruppe (28 % vs. 9 %, $p=0,023$).

Schlussfolgerung: Bezogen auf die Mortalität der nekrotisierenden Pankreatitis nach endoskopischer oder offen-operativer Versorgung ergibt sich kein signifikanter

Unterschied. Vorteile der endoskopischen Technik zeigen sich hinsichtlich der Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, postinterventioneller Komplikationen und des Rezidivrisikos im Langzeitverlauf. Aufgrund der Vorteile bezogen auf die Morbidität sollte die Möglichkeit einer endoskopischen Nekrosektomie für Patienten in jedem Einzelfall geprüft werden. Eine Operationsindikation verbleibt beim abdominellen Kompartmentsyndrom, der Hohlorganperforation und bei endoskopisch nicht adressierbaren Nekrosestraßen.

Introduction: Despite the development of surgical and endoscopic techniques, necrotizing pancreatitis is still associated with increased mortality. Over the last decades, open abdominal surgery remained the standard procedure in treating necrotizing pancreatitis. In 2000, the technique of endoscopic necrosectomy was described for the first time and was consecutively implemented as one of the standard procedures. Neither one of the two techniques has been sufficiently compared, nor their respective advantages analyzed yet.

Methods: This study evaluates the short and long-term results in terms of mortality, periinterventional morbidity, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after endoscopic and open surgical necrosectomy. The data of all recorded patients, diagnosed with acute necrosectomy between 2002 and 2014, who underwent either an endoscopic or surgical necrosectomy were collected in a prospective database and further reviewed.

Results: In total, the data of 45 surgical and 69 endoscopic patients were included, with an average long-term observation of five years in the surgical group and four years in the endoscopic group. With regard to the postinterventional cumulative death rate after 60 days, the techniques performed statistically equal (11% vs. 9%, $p=0,7$). In the surgical group, the postinterventional hospital stay (60 vs. 23 days, $p=0,002$) and the stay in intensive care units (44 vs. 37 days, $p<0,001$) were significantly longer. Also, the need for operations performed in the post-interventional setting was higher (47% vs. 5% $p<0,001$). There were no statistically significant differences regarding treatment-related sepsis (25% vs. 19%, $p=0,5$), multiple organ failure (18% vs. 6%, $p=0,057$) and diabetes mellitus (46% vs. 33%, $p=0,16$). However, a significant statistical difference was observed for the surgical group in a higher rate of postinterventional invasive ventilation (11% vs. 6%, $p<0,001$), acute renal failure (25% vs. 10%, $p=0,04$), and exocrine pancreatic insufficiency (postoperative: 32% vs. 17%,

p=0,01, Long-term: 50% vs. 21%, p=0,009). The long-term observation of the surgical group also showed a significantly higher risk of re-pancreatitis (28% vs. 9%, p=0,023). Conclusion: The mortality rates for patients with acute necrotizing pancreatitis undergoing either an endoscopic or open surgical necrosectomy do not show statistically significant differences. Nevertheless, the length of the in-hospital and intensive-care-unit-stay, complication rates, and the rate of re-pancreatitis for long-term observation showed an advantage for the endoscopic approach. Thus, based on safety considerations and lower morbidity rates, the option of endoscopic necrosectomy should be considered for each patient. In some cases, e.g., for abdominal compartment syndrome, bowel perforation, and endoscopically non-addressable necrosis, the surgical approach remains essential.

5 Einleitung

5.1 Akut nekrotisierende Pankreatitis

5.1.1 Krankheitsbild, Ätiologie und Epidemiologie

Bei der akuten Pankreatitis handelt es sich um eine plötzlich einsetzende Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die aufgrund schwerer systemischer Inflammation mit konsekutivem Organversagen eine schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Krankheit darstellt. Sie ist mit einer aktuellen Inzidenz von 15-45 auf 100.000 Einwohner und steigender Tendenz ein häufiges Krankheitsbild in Europa (1, 2). Im Gegensatz zur chronischen Verlaufsform rangiert die biliäre Genese mit 55 % bei der akuten Pankreatitis vor dem Alkoholabusus mit 30 % an der Spitze der häufigsten Ursachen. Weitere Ursachen sind medikamentös-toxisch (z. B. durch Azathioprin, Mesalazin, Valproat), traumatisch oder auch die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), jedoch bleibt die Ursache in fast einem Viertel der Fälle unklar (1, 3). Eine Subentität ist die (nekrotisierende) Pankreatitis des Restpankreas nach stattgehabter pankreaschirurgischer Resektion (4). Als seltene Ursachen gelten die Hyperlipidämie, Autoimmunpankreatitis, Hyperkalzämie, hereditäre Formen sowie das Pankreaskarzinom (5). Man geht davon aus, dass die auslösenden Noxen eine ödematöse Schwellung des Pankreasparenchyms herbeiführen und es dadurch zu einer unkontrollierten Freisetzung von Pankreasenzymen kommt, die eine Autolyse und Inflammation des Organs bedingen (1). In 15-20 % der Fälle kommt es im Rahmen der akuten Pankreatitis zur Nekrosebildung. Die freigesetzten Pankreasenzyme führen zu einer Einschmelzung des umliegenden (Fett-)Gewebes und somit zur Bildung sogenannter Kolliquationsnekrosen, die sich durch Bildung von Nekrosestraßen bis in den Retroperitonealraum ausbreiten können (6). Man spricht in diesem Fall von der akut nekrotisierenden Pankreatitis, die durch Auslösung einer systemischen Inflammationsreaktion mit Organbeteiligung zu einer hohen Morbidität führt. In diesem Zusammenhang sind Mortalitätsraten von 8-39 % beschrieben (1). Der Krankheitsverlauf im Vollbild der nekrotisierenden Pankreatitis lässt sich in zwei Phasen unterteilen. In der ersten, ungefähr zwei Wochen andauernden Phase steht die systemische Inflammation mit konsekutivem (Multi-)Organversagen durch Flüssigkeitsverschiebungen im Vordergrund (6). Erst im Verlauf kommt es in 30 % der

Fälle zu einer Superinfektion der Nekrosen, welche dann neben der intensivmedizinischen auch eine differenzierte antiinfektive Therapie erfordert. Allgemein lässt sich sagen, dass die auf infizierte Nekrosen ausgerichteten Interventionen in der ersten Phase einer strengen Indikationsstellung bedürfen, da sie mit einer erhöhten Mortalität behaftet sind (7).

5.1.2 Klinik und Diagnosestellung

Die Diagnosestellung einer akuten Pankreatitis basiert laut Leitlinien auf dem Nachweis von mindestens zwei der folgenden Kriterien: das typische klinische Bild, der mindestens dreifache Anstieg der Lipase im Serum und der bildmorphologische Nachweis. Zu den typischen Symptomen zählen nach Schmid et al.: „der gürtelförmige Oberbauchschmerz (90 %), Erbrechen (80 %), Darmparalyse (70 %), Fieber (60 %), der „Gummibauch“ (60 %), Tachykardie (50 %), Vigilanzminderung (10 %) sowie das Grey-Turner- oder das Cullen-Zeichen (1 %)“ (8). Einen Anstieg der Serumlipase findet man bereits 3-6 Stunden nach Beginn der akuten Pankreatitis, wobei das Maximum nach ungefähr 24 Stunden erreicht ist. Die Höhe des Anstiegs korreliert hierbei nicht zwangsläufig mit der Klinik oder der Prognose der Patienten. Eine Normalisierung der Lipase findet nach bis zu zwei Wochen statt (9). Weiterhin stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung, welche in Abhängigkeit des klinischen Zustands des Patienten ausgewählt werden. Zunächst kann eine Abdomensonographie durchgeführt werden, deren Aussagekraft häufig durch eingeschränkte Untersuchungsbedingungen, wie z. B. Luftüberlagerung, erschwert sein kann. Bei guter Sicht stellt sich das entzündete Pankreas echoarm, ödematös und vergrößert dar. Teilweise lassen sich peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen sowie Aszites, Pleuraergüsse oder Nekrosestraßen nachweisen. Eine Computertomographie (CT) ist eine insbesondere bei septischem Zustandsbild und in der Akutsituation häufig durchgeführte Untersuchung. Für die formale Diagnosestellung ist sie nicht indiziert, kann aber bei Bedarf das Ausmaß der Erkrankung abbilden und andere Ursachen ausschließen. Wenn es der klinische Zustand des Patienten zulässt, sollte zur Detektion von Nekrosen die CT-Untersuchung frühestens 72-96 Stunden nach Beschwerdebeginn durchgeführt werden (10, 11).

5.1.3 Klassifikation, Definition und prognostische Parameter

Es gibt verschiedene Klassifikationen, um die Schwere und den Verlauf des Krankheitsbildes einzuordnen. Die Atlanta-Klassifikation teilt die akute Pankreatitis nach ihrem klinischen Verlauf ein. Dabei orientiert sich die ursprüngliche Version von 1993 an lokalen und systemischen Komplikationen und dem Versagen von Organsystemen. Insgesamt führte das bessere Verständnis für den Verlauf der akuten Pankreatitis zu mehreren Revisionen der Atlanta-Klassifikation (12). In Tabelle 1 (modifiziert nach (5, 12)) ist eine Gegenüberstellung der Atlanta-Klassifikation von 1993 und 2013 dargestellt. Dabei berücksichtigt die modifizierte Atlanta-Klassifikation von 2013 neben dem Vorhandensein und der Dauer eines Organversagens auch das Auftreten von Nekrosen, die nachweislich mit einem schwereren Verlauf assoziiert sind, insbesondere wenn eine Superinfektion der Nekrosen vorliegt (13). Ein Organversagen wird dabei nach der modifizierten Marshall-Klassifikation definiert und liegt vor, wenn zwei oder mehr Punkte erreicht werden (s. Tabelle 2, übersetzt nach (12)). Zu den lokalen Komplikationen zählen Pankreaspseudozysten, peripankreatische Nekrosen oder Flüssigkeitsansammlungen, Magenkompression, Darmischämie und Milz- oder Portalvenenthrombosen (12). Eine systemische Komplikation wird definiert als eine akute Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung (5).

Verlauf der akuten Pankreatitis	Atlanta-Klassifikation von 1993	Revidierte Atlanta-Klassifikation von 2013
mild	Kein Organversagen, keine lokalen Komplikationen	Keine (peri-)pankreatischen Nekrosen, kein Organversagen/ keine lokalen Komplikationen
moderat		Sterile (peri-)pankreatische Nekrosen, Organversagen (< 48 Stunden) und/ oder lokale oder systemische Komplikationen ohne anhaltendes Organversagen
schwer	Organversagen und/ oder lokale oder systemische Komplikationen	Infizierte (peri-)pankreatische Nekrose und/ oder anhaltendes Organversagen (> 48 Stunden)

Tabelle 1: Atlanta-Klassifikation in zeitlicher Gegenüberstellung (modifiziert nach Tenner et al. 2013, Seite 1405 und Banks et al. 2013, Seite 108 (5, 12))

Organsystem	Punkte				
	0	1	2	3	4
Lunge: (PaO ₂ /FIO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Niere: Serumkreatin in mg/dl	<1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	>4,9
Kreislauf: RR in mmHg	>90	<90 Ansprechen auf Volumentherapie	<90 kein Ansprechen auf Volumentherapie	<90 pH<7,3	<90 pH<7,2

Tabelle 2: Modifizierter Marshall-Score zur Darstellung der Schwere von Organfunktionsstörungen (aus dem Englischen nach Banks et al. 2013, S. 106 (12))

Ältere Klassifikations-Systeme, die zur Abschätzung der Prognose dienen, sind der APACHE-II-Score und der Ranson-Score (14). Mit dem Ranson-Score werden Parameter, die bei Aufnahme und innerhalb der ersten 48 Stunden erhoben werden, zur Abschätzung der Mortalität und der Schwere der Pankreatitis herangezogen (15). Bei der „*Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification*“ (APACHE-II-Score) handelt es sich um ein Bewertungssystem, das für die Intensivstation entwickelt wurde, um die Überlebenswahrscheinlichkeit eines intensivpflichtigen Patienten abzuschätzen. Dabei basiert die Klassifizierung auf verschiedenen Vitalparametern, dem Alter und Komorbiditäten des Patienten (14). Man kann die genannten Klassifikationen auch bei der akuten Pankreatitis anwenden (14, 16). Aufgrund der Komplexität und des Zeitaufwands hat sich der Ranson-Score im klinischen Alltag nicht etabliert. Der APACHE-II-Score hingegen wird in der Intensivmedizin weiterhin erhoben. Die Einteilung der Pankreatitis erfolgt mithilfe der revidierten Atlanta-Klassifikation von 2013 (5).

5.1.4 Konservative Therapiemaßnahmen

Die wichtigste Allgemeinmaßnahme in der Therapie der akut nekrotisierenden Pankreatitis ist die balancierte Flüssigkeitstherapie. Hierbei wird eine intravenöse Substitution mit einer Vollelektrolyt-Lösung empfohlen (17). In Abhängigkeit der kardiorespiratorischen Funktion und des Vorliegens von Vitiern muss zur Vermeidung einer Dekompensation die Volumenbelastung unter Umständen angepasst werden oder unter Anlage eines erweiterten hämodynamischen Monitorings erfolgen (10). Es konnte gezeigt werden, dass die initiale Flüssigkeitszufuhr innerhalb der ersten 24 Stunden die Häufigkeit von persistierendem Organversagen und anhaltendem

SIRS signifikant verringert (5), Working Group (11). Eine Empfehlung zu einer generellen Antibiotikaphylaxe bei schwerer akuter Pankreatitis oder beim Vorliegen von sterilen Nekrosen gibt es nicht, da sie keinen signifikanten Vorteil bezüglich der Mortalität und der Rate sekundärer Superinfektionen ergeben hat (10). Bei klinischem Verdacht auf eine Superinfektion ist eine kalkulierte Antibiotikagabe möglichst nach Gewinnung einer mikrobiologischen Probe indiziert, welche im Verlauf resistenzgerecht angepasst wird. Die antibiotische Therapie sollte dem infizierten Gewebe zugänglich sein und aerobe, anaerobe, grampositive sowie gramnegative Erreger abdecken. In Frage kommen hierfür Kombinationsmöglichkeiten aus Cephalosporinen der dritten Generation (gramnegative Erreger), Piperacillin/Tazobactam (grampositive und anaerobe Erreger), Carbapeneme bei kritisch Erkrankten in Kombination mit Vancomycin zur Abdeckung von Enterokokken sowie Metronidazol (Anaerobier). Chinolone spielen aufgrund der zunehmenden Resistenzlage eine untergeordnete Rolle und sollten bei Penicillin-Allergie erwogen werden (18). Entgegen früheren Empfehlungen zur totalen oralen Nahrungskarenz wird die frühzeitige orale Nahrungsaufnahme heute sogar empfohlen, da sie im Vergleich zur totalen parenteralen Ernährung mit signifikant geringeren infektiösen Komplikationen verbunden ist (5, 10, 19). Wenn die eigenständige orale Nahrungsaufnahme nicht möglich ist, erfolgt die Ernährung über eine enterale Sonde oder, falls keine andere Möglichkeit besteht, durch parenterale Ernährung (11). Der Einsatz von Somatostatin-Analoga zur Drosselung der exokrinen Funktion in der Therapie der schweren akuten Pankreatitis wird kontrovers diskutiert, hat aber bisher keinen signifikanten Vorteil erbracht (10). Bei Verdacht auf eine biliäre Genese ist eine frühzeitige Diagnostik zur Lokalisation und anschließender Entfernung von Konkrementen notwendig. Zum sicheren Ausschluss sehr kleiner Konkremeinte ist ausschließlich die Endosonographie geeignet. Beim Nachweis von obstruierenden Konkrementen erfolgt dann eine ERC mit Papillotomie und Steinentfernung. Bei Obstruktion des *Ductus choledochus* ist die Durchführung einer ERC, ggf. mit Papillotomie, innerhalb von 24 Stunden zur Sicherung des transpapillären Abflusses notwendig. Der Vorteil einer ERC im Fall der akuten Pankreatitis bei nicht-obstruierenden Konkrementen ist bisher nicht gesichert (5). Bei Vorliegen einer biliären Genese wird eine früh-elektive Cholezystektomie im symptomfreien Intervall empfohlen (11).

5.1.5 Komplikationen

Die akute Pankreatitis ist mit einer hohen Anzahl an Folgeerkrankungen und Komplikationen assoziiert. In der Frühphase stehen dabei die systemische Inflammation und das (Multi-)Organversagen im Vordergrund, im Anschluss dann die Infektion mit ihren Begleiterscheinungen (2, 9). Bei ungefähr einem Drittel der Patienten kann es im Verlauf zu Superinfektionen kommen. Am häufigsten ist hier eine Infektion mit gastrointestinalen gramnegativen Bakterien (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*), wobei sich das Keimspektrum immer mehr in Richtung multiresistenter Keime und grampositiver Erreger (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Enterococcus*) verändert (10, 18, 20, 21). Neben infektiologischen Komplikationen treten bei bis zu sechs Prozent der Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis Blutungen auf, welche durch Freisetzung von Verdauungsenzymen mit konsekutiver Arrosion von Gefäßwänden aber auch Pseudoaneurysmabildung entstehen können. Eine Milzvenenthrombose mit Blutung tritt häufig auf, jedoch sistiert die Blutung in der Regel spontan (10, 22, 23). Einen chirurgischen Notfall stellt als weitere Komplikationsentität das abdominelle Kompartmentsyndrom dar. Durch Erhöhung des intraabdominellen Drucks kann es zu intraabdominellen Perfusionsdefiziten mit konsekutiver Ischämie aber auch Ventilationsproblemen kommen. Therapie der Wahl ist die chirurgische Dekompression (1).

Lokale Komplikationen sind das „*Disconnected tail*“- oder „*Disconnected duct*“-Syndrom. Hierbei kommt es durch eine lokale Autolyse mit Untergang von Parenchym aber auch Gangbeteiligung dazu, dass das Sekret aus dem Pankreasschwanz nicht mehr über den *Ductus pancreaticus* drainiert werden kann. Eine exokrine Funktionsstörung, Zysten und Fisteln können sich daraus ergeben. Zysten werden initial konservativ behandelt, da sie eine hohe Rückbildungstendenz haben. Bei mangelndem Therapieerfolg wird zunächst eine endoskopische Therapie mit transmuraler Zystenableitung angestrebt. Nur selten ist eine Teilresektion des Pankreas oder eine operative Drainage erforderlich (10, 24).

5.2 Endoskopische Nekrosenentfernung

5.2.1 Indikationsstellung

Die Indikationsstellung und der optimale Zeitpunkt zur endoskopischen Intervention richten sich maßgeblich nach dem Verlauf der nekrotisierenden Pankreatitis. In der frühen Phase stellen die systemische Inflammation (SIRS) und das Multiorganversagen die führenden Komplikationen dar. Interventionen an Nekrosen ohne lokale Liquifizierung sind daher ohne theoretischen Nutzen und können zu einer Übersterblichkeit führen (25, 26). Nach Abschluss der initialen Phase dominiert die Infektion der Nekrosen den Therapieansatz (25). Nach klassisch chirurgischer Lesart stellen infizierte Nekrosen eine Indikation zur Intervention dar (15, 27). Arbeiten konnten aber zeigen, dass auch lokal begrenzte, infizierte Nekrosen ohne lokale oder systemische Komplikationen überwiegend erfolgreich konservativ behandelt werden können (28). Bei Infektionen, die trotz Ausschöpfung intensivmedizinischer und infektiologischer Maßnahmen nicht kontrollierbar sind, besteht analog die Indikation zur endoskopischen Intervention (13). Weiterhin können die Obstruktion des Magens oder des hepatobiliären Systems durch eine raumfordernde Nekrosehöhle, konservativ nicht therapierbare Schmerzen und eine nicht beherrschbare Zustandsverschlechterung eine Indikation für eine endoskopische Intervention darstellen. Selbst wenn die Indikation zur Intervention gestellt wurde, sollte diese möglichst erst nach beginnender Liquifizierung und Abkapselung der Nekrosehöhle erfolgen (29).

5.2.2 Entwicklung der Technik über die Zeit

Endoskopische Verfahren bei nekrotisierender Pankreatitis wurden als eine minimalinvasive alternative Technik zur Operation entwickelt (30). Erste Daten zur endoskopischen Drainage als Therapiemöglichkeit bei nekrotisierender Pankreatitis stammen aus dem Jahr 1996. Baron et al. stellen dabei die Punktion der Magenwand und die Einlage von Pigtail-Drainagen dar (31). Die endoskopische Nekrosenentfernung bei nekrotisierender Pankreatitis wurde erstmalig im Jahr 2000 von einer deutschen Arbeitsgruppe beschrieben. Seifert und Mitarbeiter berichten die aktive endoskopische Perforation und die endoskopische Überschreitung der Magen- und Duodenalwand bei drei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis mit anschließender endoskopischer Nekrosenausräumung (32). Diese initial

beschriebene Vorgehensweise entspricht weitgehend der heute angewendeten Technik. Zunächst wird die Nekrosehöhle vom Magen aus unter endosonographischer Kontrolle mit einem longitudinalen Endosonoskop und einer Punktionsnadel punktiert und nach Dilatation ein oder mehrere Doppelpigtail-Stents über die Magenwand eingelegt. Im nächsten Schritt wird der transmurale Zugang durch einen endoskopischen Ballon-Katheter dilatiert. Zuletzt wird ein Videogastroskop eingeführt und die ausgiebige Nekrosenentfernung mit Schlinge, Steinfängerkörbchen oder einem Polypengreifer durchgeführt (32). Diese Vorgehensweise gilt als Meilenstein in der Therapie der nekrotisierenden Pankreatitis und als eine der ersten Anwendungen von NOTES (*Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery*) (33). Die Technik wurde in verschiedenen Zentren aufgegriffen und erweitert. Eine französische Arbeitsgruppe zeigt in einer klinischen Studie von 2008 anhand von 13 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis gute Ergebnisse hinsichtlich Mortalität und Komplikationsrate (34). Im Jahr 2009 erscheint die GEPARD-Studie, in der die Ergebnisse der endoskopischen Nekrosektomie aus sechs verschiedenen Zentren zusammengetragen werden. Als erste große Kohortenstudie wird untersucht, wie sich die endoskopische Nekrosektomie bezüglich Komplikationen verhält. Dabei zeigt sich in der Kohorte von 93 Patienten eine mit 7,5 % geringe Mortalitätsrate sowie eine mit 80 % hohe Erfolgsrate (35). Repräsentative Zahlen gibt es aus mehreren Multicenterstudien, die nachweisen, dass die endoskopische Nekrosektomie eine sichere Alternative zur operativen Versorgung der nekrotisierenden Pankreatitis darstellt (30, 36). Nach aktuellem Stand gehören der Zugang zur Nekrosehöhle, die Erweiterung der Punktionsstelle und die suffiziente Drainage der Nekrosehöhle, die endoskopische Nekrosenentfernung sowie die Entfernung der Drainagen zu den wichtigsten Teilschritten der endoskopischen Nekrosektomie (1).

5.3 Operationsverfahren

5.3.1 Operative Indikationsstellung

Insbesondere in den ersten Wochen sollte die Indikationsstellung zur operativen Versorgung der nekrotisierenden Pankreatitis kritisch gestellt werden. Ein möglichst spätes Vorgehen ist mit einer geringeren Mortalitätsrate verknüpft (37-40). Komplikationen wie Perforation und Ischämie erfordern dagegen ein unmittelbares operatives Vorgehen (41). Nach den ersten Wochen ist eine Superinfektion die

häufigste Operationsindikation. Das Ziel ist die möglichst vollständige Entfernung des infizierten Gewebes (42). Eine weitere häufige Indikation zur Operation stellt das persistierende (Multi-)Organversagen bzw. die Sepsis dar (43). Es muss an dieser Stelle eine interdisziplinäre Entscheidung getroffen werden, bei der eine Abwägung zwischen der Zustandsverschlechterung des Patienten trotz maximaler intensivmedizinischer Maßnahmen und dem Operationsrisiko erfolgen sollte (40). Insbesondere bei endoskopisch nicht adressierbaren Nekrosestraßen kommt in diesen Fällen eine chirurgische Intervention in Frage. Weitere Operationsindikationen sind konservativ nicht beherrschbare Blutungen und das abdominelle Kompartmentsyndrom (44).

5.3.2 Entwicklung der operativen Verfahren

Über Jahrzehnte galt die operative Versorgung der nekrotisierenden Pankreatitis als Standardverfahren, da das Krankheitsbild ohne Therapie mit einer hohen Mortalität einhergeht (40). Zunächst standen hierfür resezierende Techniken im Vordergrund, wie die totale Pankreatektomie, Pankreaslinksresektion, pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie, Pankreatozystojejunostomie sowie die Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion. Die hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten erforderten ein Umdenken zu möglichst organschonenden Techniken (45-48). Hierfür wurden verschiedene nicht-resezierende Techniken entwickelt, die abhängig vom operativen Zugangsweg in offene, halboffene oder geschlossene Verfahren eingeteilt werden können. Ziel dabei ist eine möglichst vollständige, digitale, stumpfe Nekrosenentfernung (49). Um dies in mehreren Sitzungen zu ermöglichen, wird das Abdomen mithilfe von Bauchtüchern, eines „*Abdominal dressings*“, eines Vicrylnetzes oder dem Einnähen eines Reißverschlusses in die Bauchwand offengehalten und mit konventionellen Spülkathetern versorgt. Die hohe Rate postoperativer Komplikationen und die anhaltend hohe Mortalitätsrate führten zu einer Weiterentwicklung der Technik (42). Zunehmend steht die geschlossene Lavage mithilfe von mehreren Saug-Spül-Drainagen nach der Nekrosektomie im Vordergrund (50). Dabei zeigt sich eine Mortalitätsrate von 4 % bis 18 % (42). Ein geschlossenes System mit einer um 7-9 % geringeren postoperativen Mortalitätsrate ist die Bursa-Lavage. Hierfür werden die Saug-Spül-Drainagen direkt in die *Bursa omentalis* eingelegt. Das Vernähen des *Ligamentum gastrocolicum* und *Ligamentum hepatoduodenale* sorgt dafür, dass ein geschlossenes Kompartiment entsteht, um die Ausbreitung der Nekrosen und der

Infektion zu vermeiden und gleichzeitig eine Drainage und Spülung der Nekrosehöhle in Abhängigkeit der lokalen Gegebenheiten zu gewährleisten (42). Dieses Therapieverfahren ist jedoch der lokal begrenzten Nekrosebildung ohne weitergehende Nekrosestraßen vorbehalten. Im Weiteren wurden minimalinvasive chirurgische Techniken entwickelt. Hierzu zählen zum einen die perkutane Drainage und Nekrosektomie und zum anderen das Video-assistierte retroperitoneale Debridement (VARD). Insgesamt kann ein Vorgehen in mehreren Sitzungen signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der Mortalität und Morbidität erzielen (10). Weiterhin hat sich in den letzten Jahren ergeben, dass es Vorteile im klinischen Endpunkt gibt, wenn man zunächst mit der am wenigsten invasiven Technik, wie zum Beispiel einer endoskopischen transgastralen Drainageanlage oder einer perkutanen Drainageanlage retroperitoneal oder transabdominell in die Nekrosehöhle, beginnt und nur bei Bedarf invasiver wird (sogenannter „*Step-up-approach*“ oder „STUP“), zum Beispiel in Form einer Video-assistierten retroperitonealen (VARD) oder laparoskopischen Nekrosektomie (51-53).

5.4 Fragestellung

Die endoskopische Nekrosektomie hat sich seit der Erstbeschreibung in erfahrenen Zentren als Therapie-Option etabliert. Zur operativen Therapie bei nekrotisierender Pankreatitis gibt es langjährige Erfahrungen. Unter dem Druck der guten Ergebnisse der endoskopischen Nekrosektomie veränderte sich das Vorgehen hin zu minimalinvasiveren Techniken und einem STUP. Beide Methoden haben spezifische Vor- und Nachteile, sodass die Diskussion, welches Verfahren für den einzelnen Patienten optimal ist, weiterhin im interdisziplinären Team geführt und individuell entschieden werden muss. In Bezug auf bisher durchgeführte vergleichende Kohortenanalysen bleibt der Bias durch Selektion bestimmter Patientengruppen bestehen. Eine einzige, randomisierte Studie zeigt Hinweise, dass es Vorteile in der endoskopischen transmuralen Drainageanlage mit endoskopischer Nekrosektomie im Vergleich zum Video-assistierten-retroperitonealen Debridement und der offenen chirurgischen Versorgung gibt. Als Endpunkt wird hier unter anderem die Entzündungsreaktion anhand des Interleukin-6-Levels bestimmt sowie als sekundäre Endpunkte Komplikationen wie Blutungen, Organversagen und Fistelbildung definiert. Hier zeigen sich signifikant geringere Interleukin-6-Spiegel, insbesondere 24 Stunden nach Intervention, bei der endoskopischen Gruppe. Weiterhin wird ersichtlich, dass die

endoskopische Patientengruppe Vorteile im klinischen Endpunkt bezüglich der Mortalität und Morbidität aufzeigt (53, 54). Im Rahmen dieser vorgelegten Arbeit sollen zwei Techniken miteinander verglichen werden, die bei Patienten mit therapiebedürftiger nekrotisierender Pankreatitis angewendet werden. Patienten, welche aufgrund einer nekrotisierenden Pankreatitis eine endoskopisch-interventionelle Therapie erhielten, werden hierfür in Bezug auf Kurz- und Langzeitergebnisse mit Patienten verglichen, welche eine primär chirurgische Versorgung erhielten. Schwerpunkte sind die endokrine und exokrine Funktion sowie das Langzeitüberleben.

6 Material und Methoden

6.1 Patientenkohorten

6.1.1 Einschlusskriterien

Im Rahmen dieser Analyse werden zwei Patientenkohorten retrospektiv miteinander verglichen. Die erste Kohorte schließt alle Patienten ein, welche im Zeitraum von 2002 bis 2014 von demselben erfahrenen Gastroenterologen aufgrund einer nekrotisierenden Pankreatitis endoskopisch behandelt wurden. Inkludiert sind hierbei Patienten aus dem Klinikum Chemnitz, der Universitätsklinik Kiel und der Charité Berlin. Die Kohorte 2 besteht aus Patienten, bei denen im gleichen Zeitraum in der chirurgischen Klinik am Campus Virchow Klinikum aufgrund einer nekrotisierenden Pankreatitis eine operative Therapie durchgeführt wurde.

6.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen werden Patienten, die zum Zeitpunkt des Ersteingriffes unter 18 Jahre alt waren und Patienten, die bereits im Vorfeld am Pankreas operiert wurden.

6.2 Datenerfassung

Die Daten aller inkludierten Patienten wurden konsekutiv in einer prospektiv angelegten Datenbank erfasst. Die Datenerfassung für die vorliegende retrospektive Arbeit erfolgt entsprechend der Fragestellung nach festgelegten Kriterien durch Durchsicht der Datenbank, archivierten Patientenakten bzw. der digitalen Akten im

Krankenhausinformationssystem SAP®. Die primäre anonymisierte Datenerfassung wird in einem Datenerfassungssystem (Microsoft Excel® 2010) vorgenommen.

6.3 Erfasste Parameter

6.3.1 Daten zur Intervention

Die Intervention als Ersteingriff bezeichnet im Folgenden bei endoskopischem Vorgehen die erste endoskopische Drainageanlage, bei chirurgischen Patienten die erste Operation zur Behandlung der nekrotisierenden Pankreatitis. Für den jeweiligen Eingriff wird die Indikationsstellung anhand von Operations- oder Endoskopie-Berichten erfasst. Bei der endoskopischen Intervention werden weiterhin Informationen zum endoskopischen Zugangsweg (transgastral, transduodenal), Datum der ersten Drainageanlage und die Anzahl der einzelnen Sitzungen erfasst. Zu den einzelnen Sitzungen zählt jeder endoskopische Eingriff mit Intervention (Drainagewechsel, Nekrosenentfernung). Den Abschluss der endoskopischen Therapie zeigt die endgültige Drainagenentfernung an. Kam es über die endoskopischen Eingriffe hinaus aufgrund von Komplikationen oder mangelndem Therapieerfolg zu operativen Eingriffen, so werden diese gesondert als postinterventionelle Operationen definiert. Bei der chirurgisch therapierten Patientengruppe werden die Art der Operation und die Anzahl der zum Therapieerfolg notwendigen operativen Eingriffe erhoben. Weiterhin wird erfasst, ob intraoperativ eine Cholezystektomie erfolgt ist. Der Abschluss der operativen Therapie wird mit dem Zeitpunkt des sekundären Wundverschlusses definiert. Kommt es zu einem operativen Eingriff außerhalb der Therapieplanung aufgrund von Komplikationen oder mangelndem Therapieerfolg, so werden diese isoliert als postoperative Operationen zusammengefasst. Eine gesonderte Kategorie bildet die Cholezystektomie. Da bei biliärer Genese eine Gallenblasenentfernung empfohlen ist, wird die Cholezystektomie im postoperativen Aufenthalt gesondert betrachtet.

6.3.2 Daten vor Intervention

Parameter vor dem Ersteingriff beinhalten Geschlecht, Alter, Genese der Pankreatitis sowie bereits vorab bestehende systemische Pankreatitis-assoziierte Komplikationen, welche als Sepsis, Multiorganversagen, Nierenversagen und respiratorische Insuffizienz festgelegt wurden. Die Diagnose muss zum Vorliegen zeitlich vor dem

Ersteingriff gestellt werden. Eine Sepsis wird erfasst, wenn die Diagnose nach ICD-10 codiert ist oder die Diagnose im Arztbrief beschrieben und benannt wird. Ein Multiorganversagen kann erhoben werden, wenn die Diagnose nach ICD-10 gestellt oder wenn im Verlaufsbericht der Ausfall von mindestens zwei überlebenswichtigen Organsystemen (z. B. Lunge, Niere, Leber) dargelegt wird. Das akute Nierenversagen wird ebenfalls anhand der ICD-10-Klassifikation erfasst sowie anhand der ärztlichen Verlaufsberichte zeitlich eingeordnet. Für die Dialysepflicht werden Dialyseprotokolle herangezogen, in denen der genaue Zeitraum und Umfang der Dialyse protokolliert ist. Die respiratorische Insuffizienz wird an der invasiven Beatmungspflicht festgemacht und anhand von Beatmungsprotokollen differenziert. Zu den organspezifischen lokalen Komplikationen im Rahmen der Pankreatitis werden ferner die endokrine und exokrine Pankreasinsuffizienz definiert. Eine endokrine Pankreasinsuffizienz wird als vorbestehend erfasst, wenn ein mindestens medikamentös behandelter Diabetes mellitus vorliegt (Stufe I). Der medikamentös behandelte Diabetes mellitus wird darüber hinaus vom insulinabhängigen Diabetes mellitus differenziert (Stufe II). In der Stufe 0 werden demnach alle Patienten mit einem diätetisch geführten Diabetes mellitus oder ohne vorbestehender endokriner Pankreasinsuffizienz zusammengefasst. Das Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz wird an der medikamentösen Gabe von Pankreasenzymen festgemacht. Die endokrine und exokrine Pankreasinsuffizienz als präoperativer Status werden, um Überschneidungen mit Folgen der systemischen Inflammation im Rahmen der Pankreatitis zu vermeiden, für den Zeitpunkt vor Beginn der Pankreatitis erhoben.

6.3.3 Daten zum Aufenthalt

In Bezug auf den Krankenhausaufenthalt werden der Gesamtaufenthalt, der Aufenthalt nach erfolgter Intervention und der intensivstationäre Aufenthalt betrachtet. Die Gesamtaufenthaltsdauer ist definiert als Anzahl der stationär verbrachten Tage bis zum Versterben oder der Entlassung des Patienten. Bei Wiederaufnahme aufgrund von Komplikationen oder einer notwendigen Fortsetzung der Behandlung werden die Aufenthaltstage zusammengezählt. Die Grundlage für die Berechnung der Aufenthaltsdauer liefert jeweils der Aufnahme- und der Entlassungstag oder der Tag des Todes sowie das Datum des Ersteingriffes. Die Dauer des intensivstationären

Aufenthaltes wird anhand von Verlegungsberichten und Kurven der Intensivstation erhoben.

6.3.4 Daten im Krankenhausaufenthalt nach Intervention

Es werden folgende Parameter nach dem Ersteingriff und bis zur Entlassung der Patienten erhoben. Der postoperative Status der endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz wird ab dem fünften postoperativen bzw. postinterventionellen Tag erhoben, oder jedoch ab dem Zeitpunkt, wenn der Patient wieder auf enterale Ernährung umgestellt wird, um eine Verfälschung durch einen relativen Insulinmangel durch den Postaggressionsstoffwechsel im Rahmen des Eingriffes zu umgehen. Der postoperative Status wird mit dem Status vor der akuten Pankreatitis verglichen. Eine Verschlechterung bezüglich der endokrinen Funktion des Pankreas wird erfasst, wenn ein Patient postoperativ einer höheren endokrinen Insuffizienz-Stufe als vor der Pankreatitis zugeordnet wird. Für die exokrine Funktion des Pankreas wird eine Verschlechterung erfasst, wenn vor der Pankreatitis keine Einnahme von Bauchspeicheldrüsenenzymen erforderlich war, postinterventionell während des Krankenhausaufenthaltes jedoch schon. Als systemische Komplikationen werden Sepsis, akutes Nierenversagen mit Dialysepflicht, beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz sowie das Multiorganversagen betrachtet. Dabei wird der postoperative Status und der präoperative Status miteinander verglichen. Ist der Patient während des Aufenthaltes verstorben, so werden hierzu Datum und Todesursache erhoben.

6.3.5 Daten im Kurz- und Langzeitverlauf nach Entlassung

Die Parameter, welche nach Entlassung aus der Klinik erfasst werden, lassen sich zeitlich nochmals unterteilen. Für den kurzfristigen Verlauf werden die Daten sechs Monate nach Ersteingriff betrachtet. Für den Langzeitverlauf werden die aktuellen Einträge der Datenbanken herangezogen. Untersucht werden im Langzeitverlauf die Rezidivrate und die Mortalität. Ein Rezidiv besteht, wenn es erneut zu einer akuten Pankreatitis nach Entlassung aus dem Krankenhaus kommt. Außerdem wird geprüft, ob und wenn ja welche weiteren Operationen über die Therapieplanung hinaus erforderlich sind. Ein besonderes Augenmerk wird auf die endokrine und exokrine Insuffizienz gelegt. Eine Verschlechterung bezüglich der endokrinen Funktion des Pankreas wird erfasst, wenn ein Patient nach sechs Monaten bzw. im Langzeitverlauf einer höheren endokrinen Pankreasinsuffizienz-Stufe als vor der Pankreatitis

zugeordnet wird. Für die exokrine Funktion des Pankreas wird eine Verschlechterung erfasst, wenn vor der Pankreatitis keine Einnahme von Bauchspeicheldrüsenenzymen erforderlich war, nach sechs Monaten oder im Langzeitverlauf jedoch schon.

7 Interventionelle und operative Techniken

7.1 Endoskopische Vorgehensweise

Die Indikation zur endoskopischen Intervention wird auf Basis der klinischen Beschwerden des Patienten, der Laborbefunde und der Ergebnisse bildgebender Verfahren (Sonographie, Computertomographie, Magnet-Resonanz-Tomographie) gestellt. Nach Indikationsstellung erfolgt zunächst eine endoskopische Untersuchung des oberen Gastrointestinaltrakts im Sinne einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit einem Gastroskop (z. B. Olympus® GIF Q 180, Olympus Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland), um Auswirkungen der Nekrosen darzustellen und spontane Fisteln zu erfassen. Selbst wenn die Indikation zur Intervention gestellt wird, sollte diese möglichst erst nach beginnender Liquifizierung und Abkapselung der Nekrosehöhle erfolgen. Für die endoskopische Drainage-Einlage wird ein Endosonoskop mit Sektorscanner verwendet (z. B. Olympus® GF UCT 180, Olympus Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland), während für die Nekrosenentfernung ein Gastroskop mit größerem Arbeitskanal bevorzugt wird (z. B. Olympus® GIF1-TH-190, Olympus Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland). Die endoskopische Drainageanlage und Nekrosektomie erfolgt in aller Regel unter Analgosedierung (z. B. mit Propofol), in Abhängigkeit der Komorbiditäten auch unter Intubationsnarkose sowie unter ständiger Überwachung der Vitalparameter. Die Patienten werden für die Untersuchung in Linksseiten- oder Rückenlage gelagert. Die endoskopische Nekrosektomie wird in mehreren Sitzungen durchgeführt und besteht in der Regel aus drei Teilschritten:

- 1.) Endoskopischer Zugang zur Nekrosehöhle und Drainageanlage
- 2.) Die endoskopische Nekrosenentfernung
- 3.) Die Drainagetherapie und Konsolidierung der ehemaligen Nekrosehöhle

7.1.1 Transmurale Punktion und Drainagenanlage

Mithilfe der Endosonographie erfolgt die Darstellung von Lage und Ausdehnung der Nekrosehöhle und ihrer Lagebeziehung zu Gefäßen und umgebenden Organen. Der Vorteil dieser Herangehensweise ist, dass man einen genauen Überblick über die anatomische Lage der Punktionsstelle in Bezug auf die Nekrosehöhle und angrenzende Gefäße hat. Die großen, interponierenden Gefäße können während der Punktion mithilfe der Doppler-Funktion dargestellt werden, um eine akzidentielle Verletzung zu vermeiden. An geeigneter Stelle erfolgt unter endosonographischer Kontrolle mittels eines longitudinalen Endosonoscops die Punktion der Nekrosehöhle. Hierfür wird eine 19G-Punktionsnadel verwendet (z. B. Echotip®; Wilson-Cook Co, Winston Salem, NC, USA). Nach Punktion wird über die Nadel Flüssigkeit zur mikrobiologischen Untersuchung aspiriert, in manchen Fällen die Ausdehnung der Höhle mit Kontrastmittel dargestellt und anschließend ein Führungsdraht (z. B. MTW Endoskopie, Wesel, Deutschland) in die Höhle vorgeschoben. Die Lage des Drahtes wird sowohl endosonographisch als auch röntgenologisch durch gleichzeitige Durchleuchtung kontrolliert. Über den liegenden Draht wird der Zugang mit einem Zystostom (z. B. Zystostom nach Will®, MTW Endoskopie, Wesel, Deutschland) oder einem Soehendra-Stent-Retriever® (Cook Medical Inc., Winston Salem, NC, USA) auf 10F geweitet und dann mithilfe eines Ballonkatheters (z. B. CRE®; Boston Scientific, Microvasive, Cork, Ireland) auf bis zu 20 mm dilatiert. Die Punktion der Nekrosehöhle erfolgt vom Magen oder Duodenum aus. Die Punktionsstelle sollte einen kurzen Abstand zwischen Nekrosehöhle und Gastrointestinaltrakt aufweisen und distant von interponierenden Gefäßen sein. Über den geschaffenen Zugang zur Nekrosehöhle erfolgt das Einbringen von mindestens drei zystogastralen Pigtail-Drainagen (z. B. 10-Fr Gastrosoftbiliaryendoprosthesis®; OptiMed, Ettlingen, Deutschland). Vor weiteren Folgeeingriffen wird in der Regel mindestens zwei Tage zur Konsolidierung eines Interventionskanals abgewartet.

7.1.2 Endoskopische Nekrosenentfernung

Der geschaffene Zugang zur Nekrosehöhle wird mit einem Gastroskop (z. B. Olympus® GIF Q 180, Olympus Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland) aufgesucht. Über die vorherige Punktionsstelle lässt sich, ggf. nach Entfernung der Drainagen und/ oder erneuter Ballondilatation, das Endoskop in die Nekrosehöhle

vorschieben. Die Entfernung der Nekrosen erfolgt mit endoskopischen Instrumenten wie Polypengreifern oder Polypektomieschlingen. Während der Nekrosenentfernung muss besonders auf vitale Strukturen und Gefäße geachtet werden. Eine einzelne Sitzung der Nekrosenentfernung kann mehrere Stunden dauern. Die Dauer wird zum einen durch den Zustand des Patienten, zum anderen durch das sich zunehmend im Magen sammelnde Nekrosematerial limitiert, welches die Übersicht einschränkt. Nach Beendigung der Nekrosenentfernung erfolgt die Neuanlage von mindestens drei zystogastralen Drainagen, die das Ableiten von Nekrosematerial zwischen den Sitzungen gewährleisten. Die endoskopische Nekrosektomie wird alle zwei bis drei Tage wiederholt, bis das nekrotische Material vollständig entfernt wurde oder endoskopisch nicht mehr zugänglich ist.

7.1.3 Drainagetherapie und Konsolidierung der ehemaligen Nekrosehöhle

Sobald die Nekrosenentfernung abgeschlossen ist und es der klinische Zustand zulässt, kann der Patient entlassen werden. Die Ableitung wird zwischenzeitlich über mehrere transgastrale Drainagen gesichert. Typischerweise wird eine Wiedervorstellung nach sechs bis acht Wochen vereinbart. In diesem Intervall kommt es in der Regel zu einer Rückbildung der Nekrosehöhle, die eine endgültige Drainageentfernung ermöglicht. Nur bei inkompletter Remission kann zu diesem Zeitpunkt eine Entfernung von Restnekrosen oder ein Wechsel der Drainagen erforderlich sein.

7.2 Operative Nekrosenentfernung

7.2.1 Operative Indikationsstellung

Die Indikation zur endoskopischen Intervention wird interdisziplinär getroffen und basiert auf dem klinischen Zustand des Patienten, den Laborbefunden sowie den Ergebnissen bildgebender Verfahren (Sonographie, Computertomographie, Magnet-Resonanz-Tomographie). In einigen Fällen ist eine operative Vorgehensweise indiziert. Hierzu zählen zum Beispiel die Hohlorganperforation, das abdominelle Kompartmentsyndrom, die interventionell nicht-stillbare Blutung und die konservativ austherapierten Patienten sowie das Vorliegen von endoskopisch nicht adressierbaren Nekrosestraßen.

7.2.2 Chirurgisches Vorgehen

Alle Eingriffe erfolgen in Intubationsnarkose und Rückenlage. Nach Desinfektion und steriler Abdeckung wird die Eröffnung des Abdomens mittels querer Oberbauchlaparotomie vorgenommen. Bei resezierenden Techniken erfolgt zusätzlich zur Nekrosenentfernung die Entfernung von vitalem Gewebe. Bei einer biliären Genese der Pankreatitis wird die Gallenblase in aller Regel mit entfernt.

7.2.3 Resezierende Techniken

7.2.3.1 Pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie

Nach dem Kocher'schen Manöver wird das *Ligamentum gastrocolicum* eröffnet. Es folgt die Darstellung der *Flexura duodenojejunalis* sowie des *Ligamentum hepatoduodenale*, des *Ductus choledochus* und der Leberarterie. Nach Durchtrennung von *A. gastrica dextra*, *A. gastroduodenalis* und *A. gastroepiploica dextra* kann die Pfortader bzw. *Vena mesenterica superior* zur Darstellung kommen. Im weiteren Verlauf wird das Pankreas untertunnelt und der Magen abgesetzt. Dann wird die infrakolische Durchtrennung der *Flexura duodenojejunalis* und die Pankreasparenchymsdissektion vorgenommen. Abschließend wird die Absetzung des *Ductus choledochus* durchgeführt, so dass eine E/S-Pankreatojejunostomie in der Technik nach Neuhaus begonnen werden kann. Das Jejunum wird retrokolisch hochgezogen und der Klammernahtstumpf unter seromuskulären U-Nähten eingestülpt. Die Anlage der Anastomose erfolgt antimesenterial. Nach Einlage einer Pankreasgangdrainage kann die Hepatikojejunostomie und End-zu-Seit-Gastrojejunostomie mit infrakolischer Fixation erfolgen. Eine Alternative zur Rekonstruktion der pankreatiko-enterischen Anastomose stellt die Pankreatogastrostomie dar. Zum Schluss werden Easy-Flow-Drainagen (z. B. WEB-SIL® Easy-Flow-Drainage, Berlin, Deutschland), respektive eine Spüldrainage eingelegt und der abschließende schichtweise Bauchdecken- und Hautverschluss vorgenommen.

7.2.3.2 Pankreaslinksresektion

Nach vorsichtiger Adhäsiolyse folgt die Mobilisation des *Omentum Majus* vom Quercolon und die Eröffnung der *Bursa omentalis*. Im Anschluss wird die linke Kolonflexur mobilisiert. Dann erfolgen die Skelettierung der Pankreasgefäße sowie die

Darstellung und die selektive Ligatur der *Arteria lienalis*. Im weiteren Verlauf wird die Milz aus dem Retroperitoneum mitsamt dem Pankreasschwanz mobilisiert. Eine milzerhaltende Pankreaslinksresektion ist ebenfalls möglich. Die Parenchymdurchtrennung erfolgt z. B. mittels Stapler (Seamguard®, W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Arizona, USA) oder Elektrokauter. Von einer subtotalen Pankreaslinksresektion spricht man, wenn sich die Absetzungsebene proximal der *Vena mesenterica superior* befindet. Auch hier erfolgt die Einlage von Easy-Flow Drainagen (z. B. WEB-SIL® Easy-Flow-Drainage, Berlin, Deutschland).

7.2.3.3 Totale Pankreatektomie

Nach Mobilisierung des *Omentum majus* wird das Kocher'sche Manöver durchgeführt. Es folgt die Darstellung der *A. hepatica* und *A. gastroduodenalis* und das Absetzen der *Arteria* und *Vena gastroepiploica dextra* und des Duodenum. Anschließend kann die Dissektion des *Ligamentums hepatoduodenale* mit Darstellung der *Vena portae* bis zum Pankreasoberrand vorgenommen und der *Ductus hepaticus communis* sowie der Pankreaskopf abgesetzt werden. Die zweite Jejunumschlinge wird aufgesucht und durchtrennt. Nach Mobilisation des *Processus uncinatus* von der *Vena mesenterica inferior* und *Vena portae* wird das Jejunum durch einen Mesenterialschlitz des Transversums durchgezogen, mit anschließender Anlage einer biliodigestiven Anastomose. Schließlich kann die Mobilisation des Pankreasstumpfes, -corpus und -schwanzes unter Erhalt der Milzgefäße durchgeführt werden und eine antekolische End-zu-Seit-Gastrojejunostomie hinter der Biliodigestiven Anastomose erfolgen. Nach dem Verschluss des Mesenterialschlitzes und der Einlage eines Foleyspülkatheters (z. B. FOLEY Katheter®, HeiRoMed GmbH, Rotenburg an der Fulda, Deutschland) und EF-Drainagen (z. B. WEB-SIL® Easy-Flow-Drainage, Berlin, Deutschland) wird abschließend der Bauchdeckenverschluss und die Hautnaht durchgeführt.

7.2.4 Nicht-resezierende Techniken

Bei den nicht-resezierenden Techniken wird ebenso eine Intubationsnarkose vorausgesetzt. Abhängig von Lokalisation und Ausmaß der Nekrosen wird für den Zugang die quere Oberbauchlaparotomie, aber auch die Medianlaparotomie bevorzugt. Nach digitaler Nekrosektomie wird der Eingriff nach ausgiebiger Lavage durch eine Drainageanlage ergänzt. Hierfür kommen großlumige Silikon-Drainagen

(z. B. SILIKON DRAINS®, Primed® Halberstadt Medizintechnik GmbH, Halberstadt, Deutschland) mit Vorhandensein eines Spülschenkels in Frage. Alternativ müssen gleichzeitig Spül- und Ablaufdrainagen etabliert werden. In Abhängigkeit vom Lokalbefund und dem Grad der Peritonitis kann ein mehrschrittiges Vorgehen indiziert sein.

7.2.4.1 Offene Nekrosektomie mit Etappenlavage

Nach Abschluss des Eingriffs kann das Abdomen anstelle des Faszienschlusses auf mehrere Arten temporär verschlossen werden. Neben einer Auflage von Bauchtüchern mit sterilem Wundverband kommen bei Primäreingriffen vor allem die Anlage eines sogenannten „*abdominal dressings*“ (z. B. Suprasorb® Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG, Rengsdorf, Deutschland) zum Einsatz. Zur Raffung der Faszie kommen neben Gummi-Loops auch die Einnäht eines Vicryl-Netzes (z. B. Vypro II Netz, Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Deutschland) in Frage. In Abhängigkeit vom klinischen und intraoperativen Befund wird die Relaparotomie nach 24 bis 72 Stunden durchgeführt. Nach Entfernung des temporären Bauchdeckenverschlusses und Inspektion des Abdomens erfolgt befundabhängig eine weitere digitale Nekrosektomie. Ebenso wird mit dem Ausmaß der notwendigen Lavage verfahren. Die eingelegten Drainagen werden auf Durchgängigkeit und Lage hin geprüft. Gegebenenfalls werden neue Drainagen abhängig vom Ausmaß der Nekrosestraßen gelegt. Der sekundäre Bauchdeckenverschluss wird, abhängig vom klinischen Befund und möglichst vollständiger Entfernung des nekrotischen Gewebes, angestrebt.

7.3 Statistik

Die Daten der Patienten werden in einer Microsoft-Excel-Tabelle erfasst. Die statistische Auswertung wird mithilfe des Statistikprogramms SPSS® in der Version 27 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA) vorgenommen. Die deskriptive Statistik erfolgt bei nominalen und kategorialen Daten durch Häufigkeiten und Prozentangaben. Bei metrischen Daten wird der Mittelwert mit Standardabweichung berechnet oder der Median mit den Grenzen des Interquartilsbereiches (25.-75. Perzentil). Zum Vergleich von kategorialen Variablen zwischen verschiedenen Gruppen wird der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und für den Vergleich von Mittelwert und Standardabweichung von kontinuierlichen Variablen der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Für

schief verteilte kontinuierliche Variablen wird der Mann-Whitney-U-Test für den Gruppenvergleich herangezogen. Zur Berechnung der Sterbewahrscheinlichkeit werden eine Sterbetafel und die Überlebenskurven erstellt. Zur Differenzierung der Überlebenskurven in enge zeitliche Abstände wird die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit und darauf aufbauend die kumulierte Sterbewahrscheinlichkeit aus der Sterbetafel mit 96 % Konfidenzintervall (Formel: unteres CI: größter numerischer Wert x (0; kumulierte Sterberate - 1,96 x Standardfehler); oberes CI: kumulierte Sterberate + 1,96 x Standardfehler) berechnet. Die Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit im Langzeitverlauf erfolgt mithilfe der Kaplan-Meier-Kurve. Der Vergleich der Überlebenskurven erfolgt mithilfe des Breslow-Tests (Generalized Wilcoxon Test) bei disproportionalen Kurven. Die Grenze für das Signifikanzniveau wird durch einen p-Wert kleiner als 0,05 definiert. Sämtliche p-Werte haben explorativen Charakter und erlauben keine konfirmatorische Verallgemeinerung. Es wird zudem bewusst nicht für multiples Testen adjustiert.

8 Ergebnisse

8.1 Allgemeine und demographische Daten vor dem Eingriff

8.1.1 Patientengruppen

8.1.2 Übersicht chirurgische Patienten

Unter Berücksichtigung der festgelegten In- und Exklusionskriterien wurden insgesamt 45 Patienten eingeschlossen, welche eine chirurgische Therapie erhielten. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über diese Patientengruppe. Zehn Patienten starben im postoperativen Aufenthalt. Im ersten Follow-Up (sechs Monate nach Ersteingriff) der chirurgischen Patienten zeigte sich kein weiterer Todesfall. Insgesamt acht Patienten verstarben im Langzeitverlauf (Follow-Up 2). Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum beträgt 5,3 Jahre (SD 3,8 Jahre).

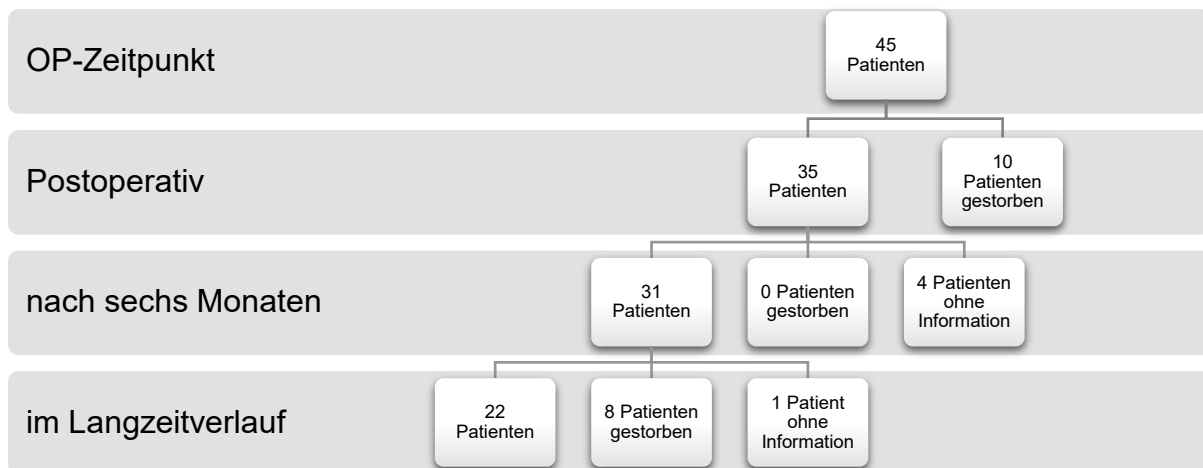


Abbildung 1: Übersicht chirurgische Patientengruppe

8.1.3 Übersicht endoskopische Patienten

In der endoskopischen Gruppe konnten insgesamt 69 Patienten eingeschlossen werden, deren Verlauf in Abbildung 2 dargestellt ist. Von den 69 Patienten starben im postinterventionellen Aufenthalt sieben Patienten. In den ersten sechs Monaten nach Ersteingriff (Follow-Up 1) zeigen sich fünf weitere Todesfälle. Weitere neun Patienten verstarben im Langzeitverlauf (Follow-Up 2). Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum beträgt 3,94 Jahre (SD 3,02 Jahre).

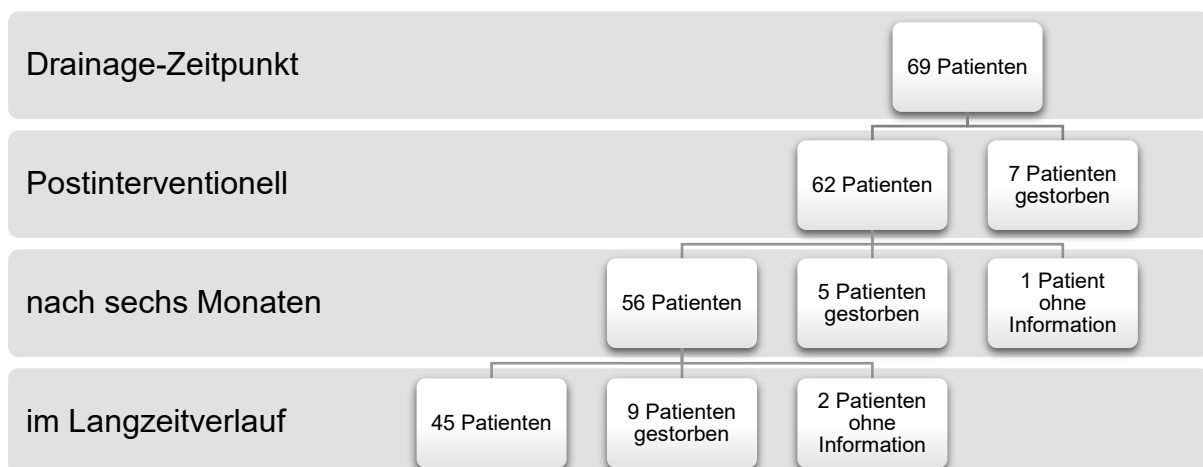


Abbildung 2: Übersicht endoskopische Patientengruppe

8.1.4 Altersverteilung

Bezogen auf das Alter lag der Median der chirurgischen Patienten zum Operationszeitpunkt bei 57 Jahren. Der jüngste Patient war 23 Jahre und der älteste Patient 82 Jahre alt. Bei den endoskopischen Patienten lag der Alters-Median zum Drainagezeitpunkt bei 64 Jahren. Der jüngste Patient war 21 Jahre und der älteste

Patient 87 Jahre alt. Im Gruppenvergleich (Mann-Whitney-U-Test) des Alters ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$). Die Altersverteilung mit den Perzentilen wurde in Abbildung 3 grafisch dargestellt.

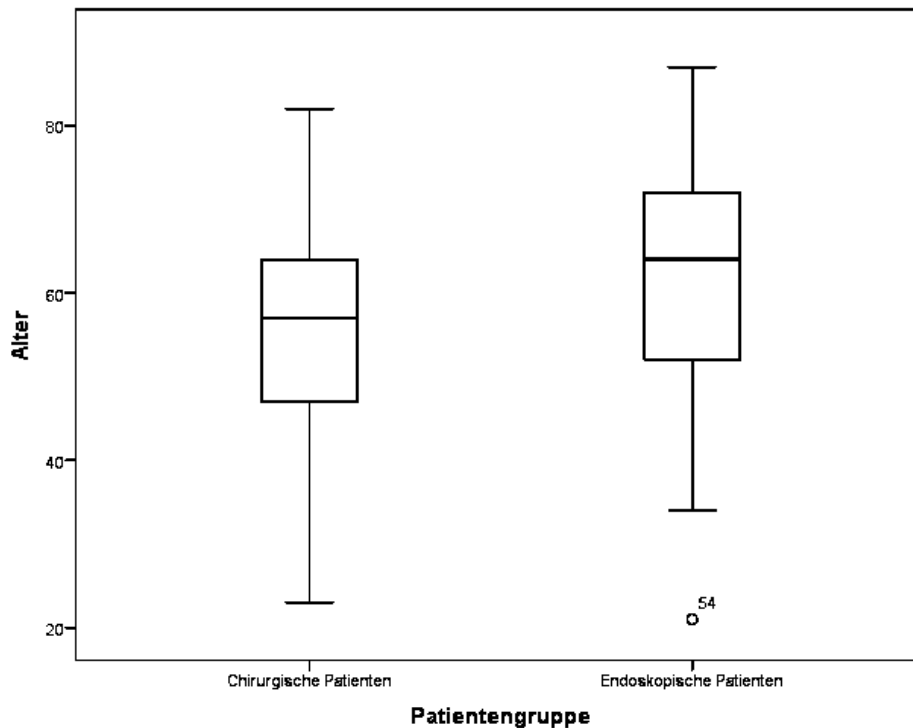


Abbildung 3: Altersverteilung beider Patientengruppen in Jahren zum Zeitpunkt des Ersteingriffs

8.1.5 Geschlecht

In der chirurgischen Patientengruppe waren 67 % der Patienten männlich und 33 % der Patienten weiblich. In der endoskopischen Patientengruppe waren 72,5 % der Patienten männlich und 27,5 % der Patienten weiblich. Bezüglich der Geschlechterverteilung ergab sich zwischen den Patientenkohorten (Chi-Quadrat-Test nach Pearson) kein signifikanter Unterschied ($p=0,508$).

8.1.6 Genese der Pankreatitis

In Tabelle 3 ist die Häufigkeitsverteilung der Genese der Pankreatitis für beide Patientengruppen dargestellt. Die häufigsten Ursachen der Pankreatitis bei den endoskopischen Patienten stellten die biliäre Genese (46,4 %) und der Alkoholabusus (27,5 %) dar. In der chirurgischen Patientengruppe war die häufigste Ursache der Pankreatitis der Alkoholabusus (31,8 %) gefolgt von vorangegangener Operation

(Blutung unklarer Genese, Duodenojejunostomie) oder Intervention in Form einer ERCP (25 %) oder der biliären Genese (22,7 %).

Genese	Patientengruppe			
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten	
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe
biliär	10	22,7 %	32	46,4 %
Alkohol	14	31,8 %	19	27,5 %
postoperativ/ postinterventionell	11	25,0 %	4	5,8 %
Medikamente	1	2,3 %	1	1,4 %
unklar	7	15,9 %	12	17,4 %
Raumforderung	1	2,3 %	1	1,4 %
Gesamt	44	100,0 %	69	100,0 %

Tabelle 3: Genese der Pankreatitis beider Patientengruppen

8.1.7 Diabetes mellitus vor Auftreten der Pankreatitis

Vor Auftreten der Pankreatitis hatten zehn (22,7 %) der chirurgischen und 17 (25 %) der endoskopischen Patienten einen medikamentös therapierten Diabetes mellitus. Diesbezüglich ergab sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $p=0,784$).

8.1.8 Exokrine Pankreasinsuffizienz vor Auftreten der Pankreatitis

Kein endoskopischer und zwei (4,8 %) chirurgische Patienten wiesen präinterventionell eine medikamentös eingestellte exokrine Pankreasinsuffizienz auf. Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $p=0,069$).

8.1.9 Sepsis

Im Rahmen der Pankreatitis bestand präoperativ bei 15 (34,1 %) der chirurgischen Patienten und präinterventionell bei 14 (28 %) der endoskopischen Patienten eine Sepsis. Die Zahlen unterschieden sich dabei statistisch nicht signifikant voneinander (Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $p=0,523$).

8.1.10 Multiorganversagen

Präinterventionell bestand bei acht Patienten (18,2 %) der chirurgischen Gruppe und bei 16 Patienten (23,5 %) der endoskopischen Gruppe ein Multiorganversagen im

Rahmen der Pankreatitis. Im statistischen Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $p=0,501$).

8.1.11 Beatmung

Vergleicht man die Patientengruppen bezüglich einer invasiven Beatmung vor Ersteingriff miteinander (siehe Tabelle 4), so konnte gezeigt werden, dass signifikant ($p=0,011$) mehr chirurgische Patienten präinterventionell beatmungspflichtig waren.

	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
Invasive Beatmung	21	47,7 %	17	24,6 %	0,011
Keine invasive Beatmung	23	52,3 %	52	75,4 %	
Gesamt	44	100,0 %	69	100,0 %	

Tabelle 4: Vergleich der präinterventionellen invasiven Beatmung

8.1.12 Akutes Nierenversagen und Dialyse

Präoperativ kam es bei 16 (36,4 %) der chirurgischen Patienten zu einem akuten Nierenversagen und bei drei (6,7 %) der Patienten zur Dialyse. In der endoskopischen Patientengruppe waren es 20 (29 %) der Patienten mit einem präinterventionellen akuten Nierenversagen. Davon wurden fünf (7,2 %) der Patienten dialysepflichtig. Bezüglich des akuten Nierenversagens ($p=0,412$) und der Dialysepflicht ($p=0,906$) unterschieden sich die Patientengruppen nicht signifikant voneinander (Chi-Quadrat nach Pearson).

8.2 Daten zu Intervention und Aufenthalt

8.2.1 Operationstechniken

In Abbildung 4 sind die Häufigkeiten der verschiedenen Operationstechniken der chirurgischen Patientengruppe dargestellt. Mit 73,3 % war die digitale Nekrosektomie mit anschließender Lavage und Drainageanlage als nicht-resezierendes Verfahren am häufigsten vertreten. Unter den resezierenden Techniken wurde die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie mit 11,1 % am häufigsten durchgeführt.

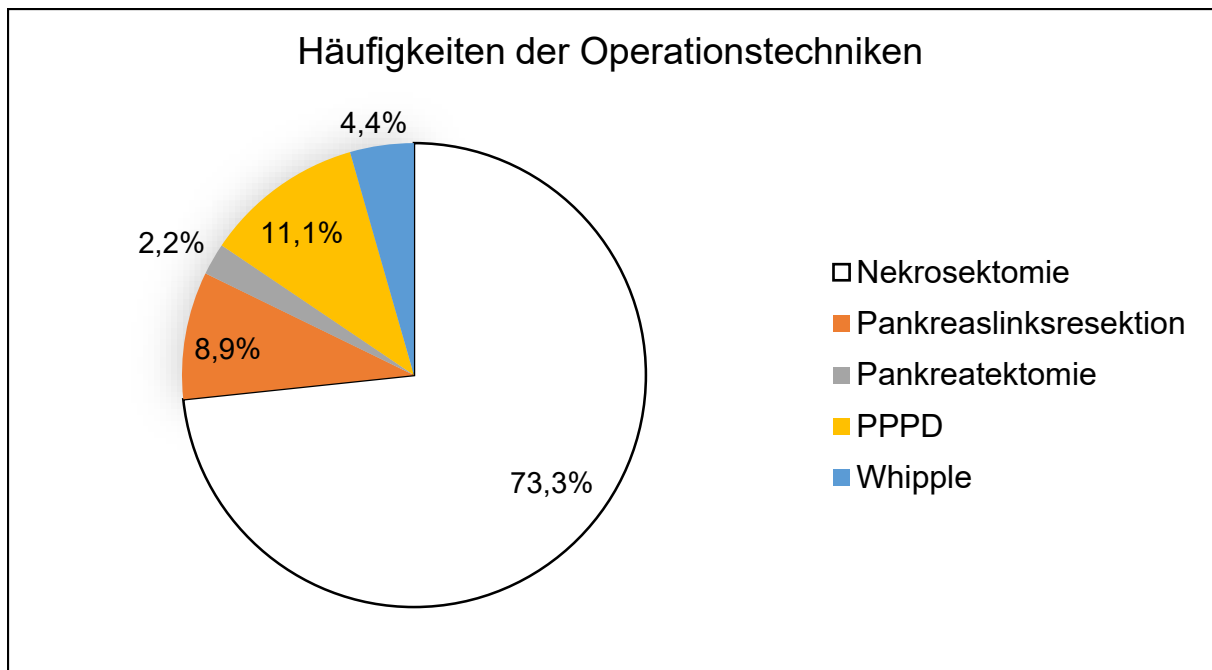


Abbildung 4: Häufigkeiten der Operationstechniken

8.2.2 Zugang zur Nekrosehöhle der endoskopischen Patienten

In Abbildung 5 ist die Häufigkeitsverteilung der endoskopischen Zugangswege zur Nekrosehöhle dargestellt. Der häufigste gewählte Zugangsweg war der gastrale Zugang.

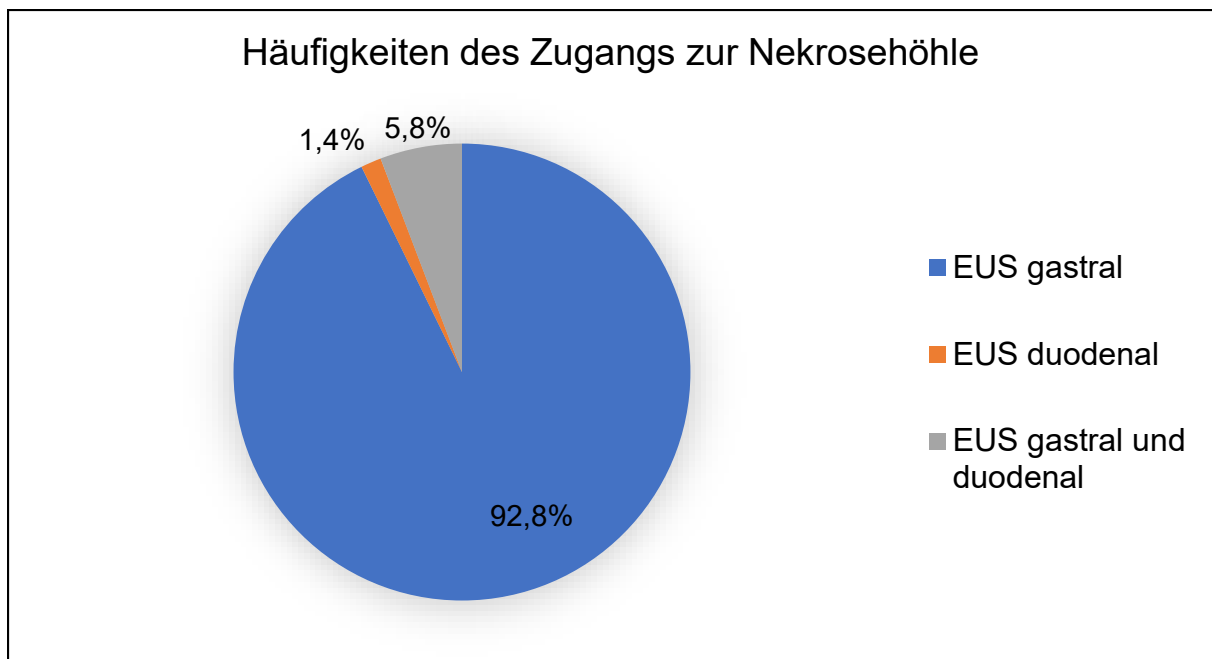


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des endoskopischen Zugangs

8.2.3 Indikationsstellung zum Eingriff

In beiden Patientengruppen erfolgte der jeweilige Eingriff nach strenger Indikationsstellung. In beiden Gruppen war die häufigste Indikationsstellung mit 40,9 % bei der chirurgischen Patientengruppe und 78,3 % bei den endoskopischen Patienten die Infektion. In Tabelle 5 ist die Häufigkeitsverteilung der Indikationen beider Gruppen dargestellt.

Indikation	Patientengruppe			
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten	
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe
Infektion	18	40,9 %	54	78,3 %
Schmerzen	1	2,3 %	10	14,5 %
Obstruktion	1	2,3 %	4	5,8 %
Cholestase mit Ikterus	0	0,0 %	1	1,4 %
Zustandsverschlechterung	17	38,6 %	0	0,0 %
Perforation	2	4,5 %	0	0,0 %
Größenprogredienz Nekrosehöhle	1	2,3 %	0	0,0 %
Malignitätsverdacht	1	2,3 %	0	0,0 %
Blutung	3	6,8 %	0	0,0 %
Gesamt	44	100,0 %	69	100,0 %

Tabelle 5: Indikationsstellung zum Eingriff beider Patientengruppen

8.2.4 Anzahl der Eingriffe zur Behandlung der Nekrosen

Im Durchschnitt waren bei den chirurgischen Patienten 2,07 Operationen (Median 1 Operation) zur Behandlung der akuten nekrotisierenden Pankreatitis erforderlich. In der endoskopischen Patientengruppe waren es durchschnittlich 5,99 (Median 5 Eingriffe) Eingriffe. Im statistischen Vergleich der Stichproben (Mann-Whitney-U-Test) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. In der chirurgischen Patientengruppe wurde zusätzlich erfasst, ob intraoperativ eine Cholezystektomie erfolgt ist. Bei insgesamt 22,2 % der chirurgischen Patienten wurde intraoperativ im Ersteingriff die Gallenblase aufgrund einer biliären Genese der Pankreatitis entfernt (s. Tabelle 7).

Patientengruppe	N	Median Eingriffe	25.Perzentil	75.Perzentil	Signifikanz p (Mann-Whitney-U-Test)
Chirurgische Patienten	45	1	1	1	<0,001
Endoskopische Patienten	69	5	4	7	

Tabelle 6: Vergleich der Eingriffsanzahl zur Behandlung von Nekrosen

	Chirurgische Patientengruppe	
	N	% innerhalb von Patientengruppe
CCE	10	22,2 %
Keine CCE	35	77,8 %
Gesamt	45	100,0 %

Tabelle 7: Anzahl intraoperativer Cholezystektomie der chirurgischen Patienten

8.2.5 Stationäre Aufenthaltsdauer und Liegedauer auf der Intensivstation

In Tabelle 8 wurde der Vergleich der medianen stationären gesamten und postoperativen Aufenthaltsdauer sowie der medianen gesamten und postoperativen Liegedauer auf der Intensivstation (ITS) dargestellt. Chirurgische Patienten lagen insgesamt und postinterventionell signifikant länger im Krankenhaus und auf der Intensivstation.

	Patienten- gruppe	N	Median [Tage]	25. Perzentil [Tage]	75. Perzentil [Tage]	Signifi- kanz p (Mann- Whitney -U-Test)
Stationärer Gesamt- aufenthalt	Chirurgische Patienten	45	74	28	108	<0,001
	Endoskopi- sche Patienten	69	29	20	57	
Postoperative bzw. postinterventio- nelle Aufenthalts- dauer	Chirurgische Patienten	45	60	18,5	82	0,002
	Endoskopi- sche Patienten	68	23	14,25	40	
ITS-Dauer gesamt	Chirurgische Patienten	44	26,5	4,25	90	<0,001
	Endoskopi- sche Patienten	39	1	0	41	
Postoperative, postinterventio- nelle ITS-Dauer	Chirurgische Patienten	44	16,5	2,25	70,5	<0,001
	Endoskopi- sche Patienten	37	1	0	17	

Tabelle 8: Vergleich der stationären Aufenthaltsdauer und Liegedauer auf der Intensivstation in Tagen

8.3 Postoperative und postinterventionelle Ergebnisse

8.3.1 Mortalität

In Tabelle 9 ist die Mortalität der Patientengruppen dargestellt. Während des primären stationären Aufenthaltes verstarben postoperativ 10 (22,2 %) der chirurgischen Patienten. In der endoskopischen Patientengruppe zeigte sich eine postinterventionelle Mortalität von 7 Patienten (10,1 %). Vergleicht man die kumulierte Sterberate der beiden Patientengruppen nach 20, 40, 60 und 120 Tagen miteinander (s. Tabelle 10) so zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In der Abbildung 6 wurde die Häufigkeitsverteilung der Todesursachen der chirurgischen Patienten dargestellt. Die häufigste Todesursache stellte die Sepsis mit ihren Komplikationen dar. Bei einem Patienten gab es keine Information bezüglich der Todesursache, ein weiterer verstarb an einer Gastrointestinalen Blutung. Abbildung 7 stellt die Todesursachen der endoskopischen Patienten hinsichtlich ihrer Verteilung dar. Die häufigste

Todesursache war die Sepsis gefolgt von dem Multiorganversagen. Ein Patient verstarb an einer Aspiration, weitere Ursachen waren ein präexistenter hypoxischer Hirnschaden und eine pulmonale Insuffizienz.

Tod	Patientengruppe			
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten	
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe
Ja	10	22,2 %	7	10,1 %
Nein	35	77,8 %	62	89,9 %
Gesamt	45	100,0 %	69	100,0 %

Tabelle 9: Postinterventionelle Mortalität beider Patientengruppen

Tage	Patientengruppe				Signifi- kantz p (Breslow Test)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	Kum. Sterberate	Konfidenz- intervall	Kum. Sterberate	Konfidenz- intervall	
20	7 %	0-15 %	6 %	0-12 %	0,88
40	9 %	1-17 %	9 %	3-15 %	0,76
60	11 %	1-21 %	9 %	3-15 %	0,7
120	16 %	4-28 %	12 %	4-20 %	0,54

Tabelle 10: Vergleich der kumulierten Sterberate nach Tagen

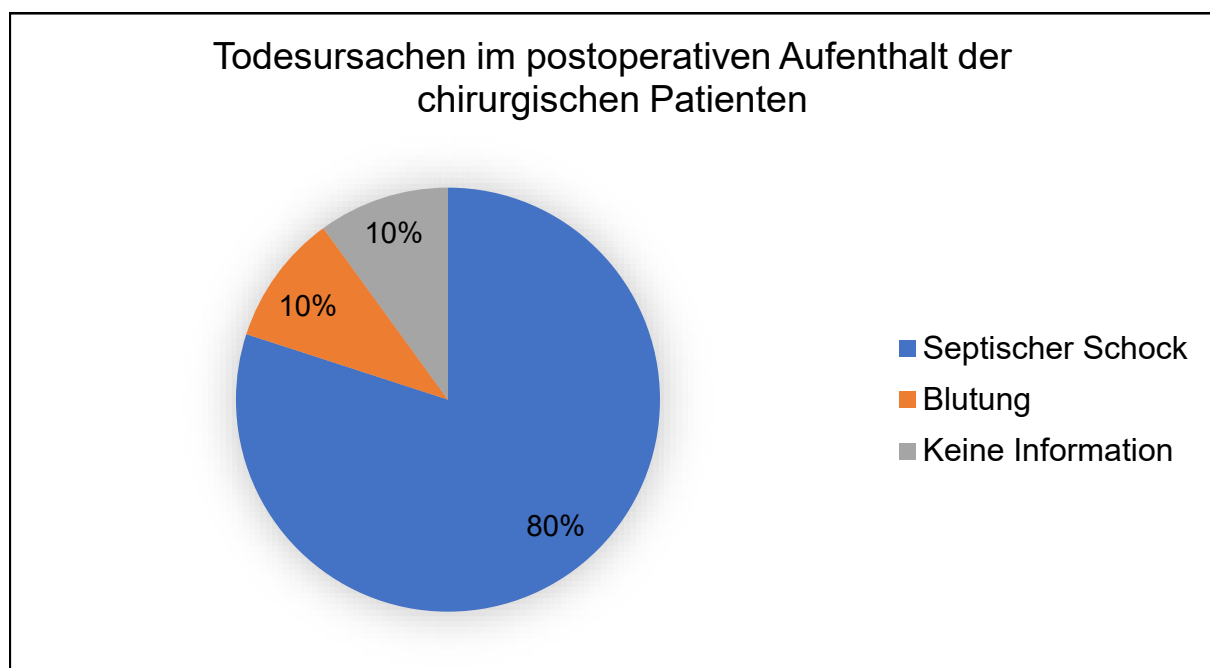


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Todesursachen chirurgischer Patienten

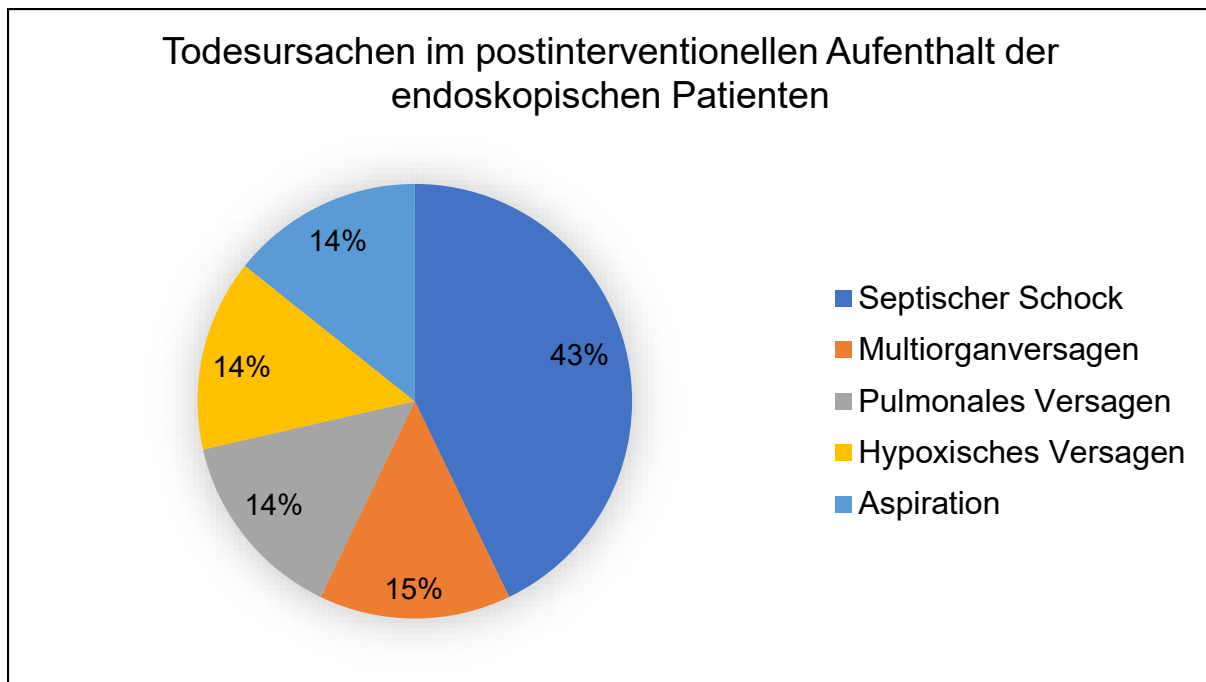


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Todesursachen endoskopischer Patienten

8.3.2 Operationen

Bei 21 (46,7 %) der chirurgischen Patienten waren weitere Operationen, die nicht im Rahmen der Nekrosenentfernung stattfanden, erforderlich (s. Tabelle 11). Bei der endoskopischen Patientengruppe waren mit drei (4,5 %) bei signifikant ($p < 0,001$) weniger Patienten operative Eingriffe aufgrund von Komplikationen oder mangelndem Therapieerfolg erforderlich. Dabei wurden in der chirurgischen Patientengruppe durchschnittlich 2,49 Eingriffe (Median 0 Eingriffe) aufgrund von Komplikationen erforderlich. In der endoskopischen Patientengruppe wurden durchschnittlich 0,06 (Median 0 Eingriffe) operative Eingriffe im Rahmen von Komplikationen oder Therapieversagen, die chirurgisch behandelt werden mussten, notwendig. Im Vergleich ergab sich bezogen auf die Anzahl der Eingriffe ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$, s. Tabelle 12).

In Tabelle 13 und Tabelle 14 sind hierbei jeweils die Ursachen des ersten und zweiten operativen Eingriffes der beiden Gruppen dargestellt. In der chirurgischen Patientengruppe waren die häufigsten Ursachen für den Ersteingriff die Abszessbildung im OP-Gebiet (20 %), eine Perforation im Gastrointestinaltrakt (20 %) oder eine interventionell nicht beherrschbare Blutung (20%). Die häufigsten Ursachen für den Zweiteingriff waren ein elektiver Eingriff im Rahmen des Ersteingriffs (23,1 %), eine Perforation im Gastrointestinaltrakt (15,4 %) oder eine Abszessbildung im OP-

Gebiet (15,4 %). In der endoskopischen Patientengruppe wurde ein Patient wegen einer interventionell nicht beherrschbaren Blutung operiert, ein anderer wegen einer Darmstenose und ein dritter wegen eines Bauchdeckenabszesses. Der einzige Zweiteingriff war ein elektiver Folgeeingriff, der im Rahmen der Darmoperation bei der Darmstenose erforderlich wurde.

Als weitere Kategorie wurde betrachtet, ob im postoperativen Verlauf eine Cholezystektomie (CCE) aufgrund der biliären Genese der Pankreatitis durchgeführt wurde (s. Tabelle 15). In der chirurgischen Patientengruppe wurde postoperativ bei keinem Patienten und in der endoskopischen Patientengruppe bei zwei Patienten eine Cholezystektomie durchgeführt. Die Ergebnisse waren dabei nicht signifikant verschieden ($p=0,229$).

Postoperative, postinterventionelle Eingriffe	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi-Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
Ja	21	46,7 %	3	4,5 %	<0,001
Nein	24	53,3 %	63	95,5 %	
Gesamt	45	100,0 %	66	100,0 %	

Tabelle 11: Vergleich postinterventioneller Operationen

Patientengruppe	N	Median Eingriffe postinterventionell	25. Perzentil	75. Perzentil	Signifikanz p (Mann-Whitney-U-Test)
Chirurgische Patienten	45	0	0	3	<0,001
Endoskopische Patienten	66	0	0	0	

Tabelle 12: Vergleich der Anzahl postinterventioneller chirurgischer Eingriffe

	Patientengruppe			
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten	
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe
Abszessbildung	4	20,0 %	0	0,0 %
Anastomoseninsuffizienz	2	10,0 %	0	0,0 %
Perforation GIT	4	20,0 %	0	0,0 %
Blutung	4	20,0 %	1	33,3 %
Wundinfektion	1	5,0 %	0	0,0 %
Galleleckage	2	10,0 %	0	0,0 %
Darmischämie	1	5,0 %	0	0,0 %
Darmstenose	0	0,0 %	1	33,3 %
Peritonitis	1	5,0 %	0	0,0 %
Retention von Spülflüssigkeit	1	5,0 %	0	0,0 %
Platzbauch	1	5,0 %	0	0,0 %
Bauchdeckenabszess	0	0,0 %	1	33,3 %
Gesamt	21	100,0 %	3	100,0 %

Tabelle 13: Ursachen des ersten postinterventionellen Eingriffes beider Patientengruppen

	Patientengruppe			
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten	
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe
Abszessbildung	2	15,4 %	0	0,0 %
Elektive Relaparotomie	3	23,1 %	1	100,0 %
Perforation GIT	2	15,4 %	0	0,0 %
Blutung	1	7,7 %	0	0,0 %
Restpankreatitis	1	7,7 %	0	0,0 %
Darmoperation/Stomaanlage/ Stomarevision	1	7,7 %	0	0,0 %
Bauchdeckenverschluss	1	7,7 %	0	0,0 %
Hämathorax	1	7,7 %	0	0,0 %
Gesamt	12	100,0 %	1	100,0 %

Tabelle 14: Ursachen des zweiten postinterventionellen Eingriffes beider Patientengruppen

	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi-Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
CCE	0	0,0 %	2	3,0 %	0,239
keine CCE	45	100,0 %	64	97,0 %	
Gesamt	45	100,0 %	66	100,0 %	

Tabelle 15: Vergleich postinterventioneller Cholezystektomie (CCE)

8.3.3 Sepsis

Postoperativ trat bei elf (25 %) der chirurgischen Patienten eine Sepsis auf. Bei der endoskopischen Patientengruppe kam es bei sieben (18,9 %) der Patienten im postinterventionellen Aufenthalt zum Auftreten einer Sepsis. Im statistischen Vergleich ergaben die Werte keinen signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,512$).

8.3.4 Multiorganversagen

Bei acht (18,2 %) der chirurgischen Patienten ist es postoperativ zum Auftreten eines Multiorganversagens gekommen. Bei drei der endoskopischen Patienten (5,8 %) kam es im Vergleich dazu zu einem Multiorganversagen. Im Gruppenvergleich (Chi-Quadrat nach Pearson) erreichte der Unterschied keine Signifikanz ($p=0,057$).

8.3.5 Beatmung

Im postoperativen Verlauf zeigte sich, dass signifikant ($p<0,001$) mehr Patienten der chirurgischen Patientengruppe invasiv beatmungspflichtig waren (siehe Tabelle 16). Dabei wurden die postoperativ bzw. postinterventionell beatmeten Patienten nochmals unterteilt und sind in Tabelle 17 dargestellt. Untersucht wurde, wie viele Patienten eine neue respiratorische Insuffizienz mit Beatmungspflicht aufwiesen. Dies trifft auf 11,4 % der chirurgischen Patienten und 5,7 % der endoskopischen Patienten zu. Die Ergebnisse unterschieden sich dabei signifikant voneinander ($p<0,001$).

Beatmung postoperativ, postinterventionell	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi-Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
Invasive Beatmung	25	54,3 %	6	11,3 %	<0,001
Keine invasive Beatmung	21	45,7 %	47	88,7 %	
Gesamt	46	100,0 %	53	100,0 %	

Tabelle 16: Vergleich postinterventioneller invasiver Beatmung

Beatmung	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi-Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
Beatmung prä- und postinterventionell	19	43,2 %	3	22,7 %	<0,001
keine Beatmung postinterventionell	20	45,5 %	47	69,1 %	
Beatmung postinterventionell	5	11,4 %	3	8,2 %	
Gesamt	44	100,0 %	53	100,0 %	

Tabelle 17: Unterteilung der postinterventionell beatmeten Patienten

8.3.6 Akutes Nierenversagen und Dialyse

In Tabelle 18 ist die Häufigkeit des akuten Nierenversagens dargestellt. Bei 25 % der chirurgischen Patienten kam es postoperativ zu einem akuten Nierenversagen. In der endoskopischen Gruppe waren es postinterventionell mit 9,6 % der Patienten signifikant weniger ($p=0,044$). Dialysepflichtig wurden dabei 4,5 % der chirurgischen Patienten und 3,8 % der endoskopischen Patienten ohne signifikanten Unterschied ($p=0,869$).

	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi-Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
Akutes Nierenversagen	11	25,0 %	5	9,6 %	<0,001
Kein Nierenversagen	33	75,0 %	47	90,4 %	
Gesamt	44	100,0 %	52	100,0 %	

Tabelle 18: Vergleich postinterventionelles akutes Nierenversagen

8.3.7 Diabetes mellitus

In der chirurgischen Patientengruppe kam es im Vergleich zum Status vor der Pankreatitis bei 19 (46,3 %) der Patienten zu einer Verschlechterung. In der endoskopischen Patientengruppe waren es 22 (32,8 %) der Patienten, die eine Verschlechterung postinterventionell aufzeigten. Bei den restlichen Patienten ist es zu keiner Änderung bezüglich der Diabetes-Kategorie gekommen. Die Ergebnisse waren ohne signifikanten Unterschied ($p=0,160$). Insgesamt zeigte sich postoperativ bei 26 (61,9 %) der chirurgischen bzw. postinterventionell bei 26 (44,8 %) der

endoskopischen Patienten ein therapiebedürftiger Diabetes. Hieraus ergab sich im Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,082$).

8.3.8 Exokrine Pankreasinsuffizienz

Im postoperativen stationären Aufenthalt lag bei 15 (38,5 %) der chirurgischen Patienten eine therapiebedürftige exokrine Pankreasinsuffizienz vor. Dabei verschlechterte sich der Zustand im Vergleich zum Status vor der Pankreatitis bei zwölf (32,4 %) der Patienten. Bei den endoskopischen Patienten lag mit elf Patienten (16,7 %) bei signifikant weniger ($p=0,012$) eine therapiebedürftige exokrine Pankreasinsuffizienz vor (s. Tabelle 19): Der Status verschlechterte sich bei elf (16,7 %) der endoskopischen Patienten, diesbezüglich ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,065$).

Exokrine Pankreasinsuffizienz	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi-Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
Ja	15	38,5 %	11	16,7 %	0,012
Nein	24	61,5 %	55	83,3 %	
Gesamt	39	100,0 %	66	100,0 %	

Tabelle 19: Vergleich postinterventioneller exokriner Pankreasinsuffizienz

8.4 Ergebnisse sechs Monate nach dem Ersteingriff

8.4.1 Überleben

Sechs Monate nach dem Ersteingriff sind insgesamt zehn (24,4 %) der chirurgischen Patienten gestorben und zehn (14,5 %) in der endoskopischen Patientengruppe. Die kumulierte Sterberate sechs Monate nach dem Ersteingriff (s. Tabelle 20) der Patienten lag in der endoskopischen Patientengruppe bei 15 % und in der chirurgischen Patientengruppe bei 22 % ohne signifikanten Unterschied ($p=0,25$). In Abbildung 8 sind die Überlebenskurven der beiden Patientengruppen dargestellt. Die Todesursachen der verstorbenen endoskopischen Patienten sind in Abbildung 9 dargestellt. Von den bekannten Todesursachen verstarb ein Patient an den Folgen eines Pankreaskopf-Karzinoms, ein weiterer Patient an einer Ösophagusvarizenblutung und ein dritter an einer pulmonalen Komplikation. In der

chirurgischen Patientengruppe ist nach Entlassung innerhalb der ersten sechs Monate kein Patient gestorben.

Monat	Patientengruppe				Signifikanz p (Breslow Test)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	Kum. Sterberate	Konfidenz- intervall	Kum. Sterberate	Konfidenz- intervall	
6	22 %	10-34 %	15 %	7-23 %	0,25

Tabelle 20: Vergleich der kumulierten Sterberate sechs Monate nach Ersteingriff

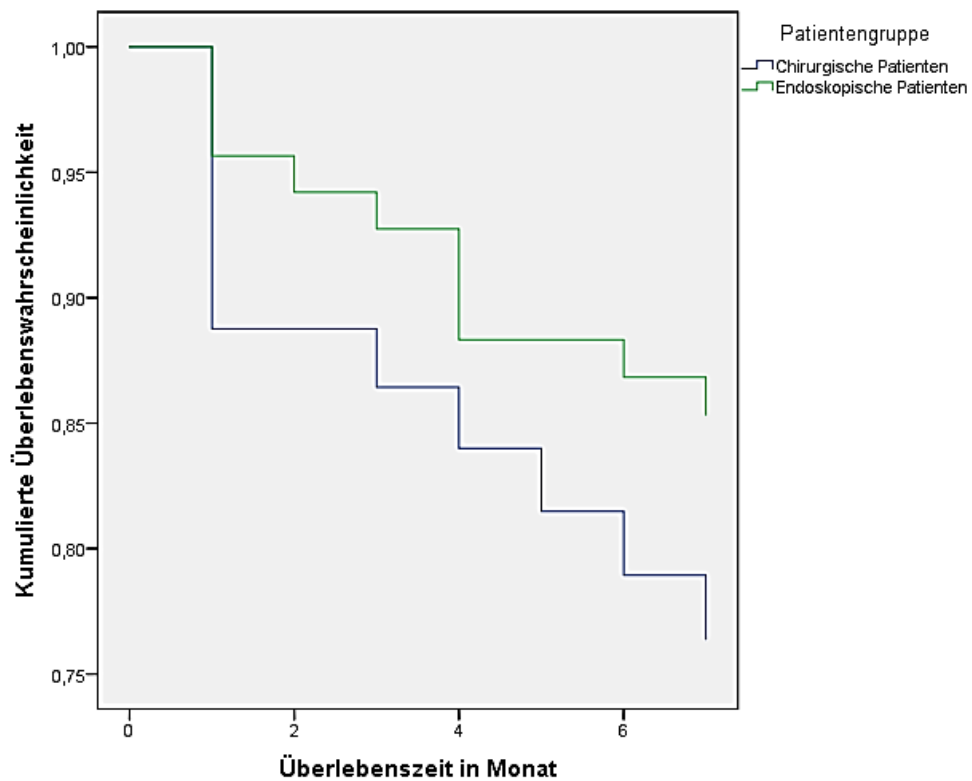


Abbildung 8: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit beider Patientengruppen sechs Monate nach Ersteingriff

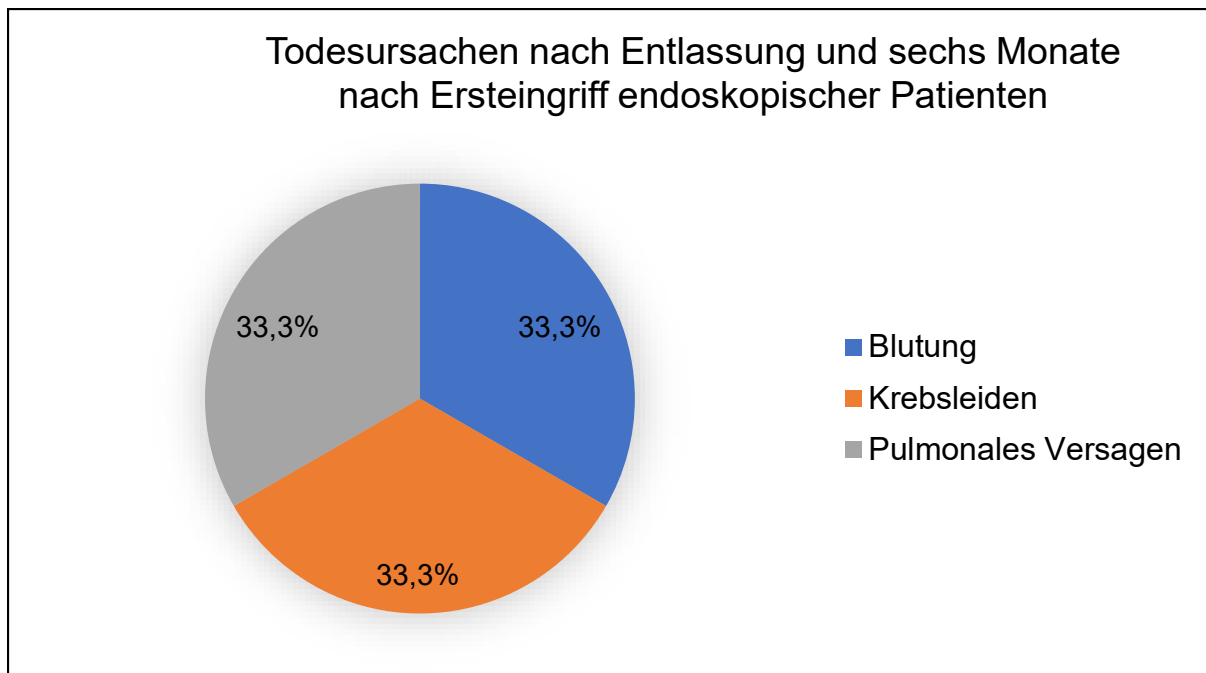


Abbildung 9: Todesursachen endoskopischer Patienten nach Entlassung und sechs Monate nach Ersteingriff

8.4.2 Operationen

Bei drei (11,1 %) der chirurgischen Patienten wurde innerhalb der ersten sechs Monate nach Ersteingriff eine weitere Operation erforderlich, in der endoskopischen Gruppe bei drei (5,1 %) der Patienten. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,309$). Bei den chirurgischen Patienten wurde ein Patient aufgrund einer Abszessbildung im OP-Gebiet, ein anderer wegen einer Anastomoseninsuffizienz und der dritte wegen einer Stomarückverlagerung operiert. Bei der endoskopischen Patientengruppe wurden zwei Patienten aufgrund einer Hernie und ein Patient wegen einer Darmstenose operiert. Die Operationsursachen sind in Tabelle 21 dargestellt. Bei 13 (22 %) der endoskopischen Patientengruppe wurde nach Entlassung aus dem Krankenhaus eine Cholezystektomie durchgeführt. In der chirurgischen Patientengruppe wurde bei keinem der Patienten eine Cholezystektomie durchgeführt. Die Ergebnisse unterscheiden sich signifikant ($p=0,008$, s. Tabelle 22).

	Patientengruppe			
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten	
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe
Abszessbildung	1	33,3 %	0	0,0 %
Anastomoseninsuffizienz	1	33,3 %	0	0,0 %
Darmstenose	0	0,0 %	1	33,3 %
Hernie	0	0,0 %	2	66,6 %
Stomarückverlagerung	1	33,3 %	0	0,0 %
Gesamt	3	100,0 %	3	100,0 %

Tabelle 21: Operationsursachen im Zeitraum sechs Monate nach Ersteingriff beider Patientengruppen

	Patientengruppe				Signifikanz p
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
CCE erfolgt	0	0,0 %	13	22,0 %	0,008
Keine CCE	27	100,0 %	46	78,0 %	
Gesamt	27	100,0 %	59	100,0 %	

Tabelle 22: Vergleich der Anzahl an Cholezystektomien sechs Monate nach Ersteingriff

8.4.3 Rezidiv

Betrachtet man die Rezidiv-Rate nach Entlassung in den ersten sechs Monaten nach dem Ersteingriff so zeigt sich, dass es bei drei (4,9 %) der endoskopischen Patienten und bei drei (10,7 %) der chirurgischen Patienten zu einem Rezidiv gekommen ist. Die Rezidiv-Rate im Vergleich unterscheidet sich dabei nicht signifikant voneinander (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,311$).

8.4.4 Diabetes mellitus

Sechs Monate nach Ersteingriff wiesen 14 (45,2 %) der chirurgischen Patienten einen therapiebedürftigen Diabetes auf und 14 (45,9 %) der endoskopischen Patienten. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,946$). Dabei ist es bei zehn (32,3 %) der chirurgischen Patienten und bei 19 (31,1 %) der endoskopischen Patienten zu einer Verschlechterung des Diabetes-Status gekommen ohne signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,914$).

8.4.5 Exokrine Pankreasinsuffizienz

Sechs Monate nach Ersteingriff wiesen signifikant ($p=0,011$) mehr chirurgische Patienten eine therapiebedürftige exokrine Pankreasinsuffizienz auf (s. Tabelle 23). Dabei zeigte sich bei signifikant ($p=0,009$) mehr chirurgischen Patienten (50 %) eine Verschlechterung bezüglich der exokrinen Insuffizienz (s. Tabelle 24). Bei den endoskopischen Patienten kam es insgesamt bei 13 (21,3 %) der Patienten zu einer Verschlechterung in der exokrinen Funktion.

Exokrine Pankreasinsuffizienz	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi-Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
Ja	13	48,1 %	13	21,3 %	0,011
Nein	14	51,9 %	48	78,7 %	
Gesamt	27	100,0 %	61	100,0 %	

Tabelle 23: Vergleich der Häufigkeit exokriner Pankreasinsuffizienz sechs Monate nach Ersteingriff

Exokrine Pankreasinsuffizienz	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi-Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
Keine Änderung	12	50,0 %	48	78,7 %	0,009
Verschlechterung	12	50,0 %	13	21,3 %	
Gesamt	24	100,0 %	61	100,0 %	

Tabelle 24: Vergleich der exokrinen Pankreasinsuffizienz vor Pankreatitis und sechs Monate nach Ersteingriff

8.5 Ergebnisse im Langzeitverlauf

8.5.1 Überleben

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für das erste Jahr nach dem Ersteingriff ist in Abbildung 10 zu sehen. In Tabelle 25 wird die kumulierte Sterberate beider Patientengruppen ein Jahr nach Ersteingriff und zwölf Jahre nach Ersteingriff dargestellt. Es zeigte sich, dass die Sterberate im ersten Jahr nach dem Eingriff bei den chirurgischen Patienten bei 30 % und bei den endoskopischen Patienten bei 26 % ohne signifikanten Unterschied liegt ($p=0,447$). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier im Langzeitverlauf ist in Abbildung 11 dargestellt. Vergleicht man die Sterberate im Langzeitverlauf, so ergab sich kein signifikanter Unterschied

($p=0,44$). In Abbildung 12 sind die Todesursachen der chirurgischen Patientengruppe dargestellt. Im Langzeitverlauf sind sieben Patienten gestorben. Die häufigste Todesursache im Langzeitverlauf war das Krebsleiden (Mamma-Karzinom, Cholangiozelluläres Karzinom, Nierenzellkarzinom). In Abbildung 13 sind die Todesursachen der endoskopischen Patientengruppe dargestellt. Insgesamt neun Patienten sind im Langzeitverlauf gestorben. Die häufigste Todesursache war auch hier das Krebsleiden (Oropharynxkarzinom, Prostatakarzinom, ossäres Malignom, Bronchialkarzinom, Gallenblasenkarzinom).

Jahr	Patientengruppe				Signifikanz p (Breslow Test)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	Kum. Sterberate	Konfidenzintervall	Kum. Sterberate	Konfidenzintervall	
1	30 %	39-97 %	26 %	14-38 %	0,47
12	68 %	1-17 %	36 %	22-50 %	0,44

Tabelle 25: Vergleich der kumulierten Sterberate nach Jahren

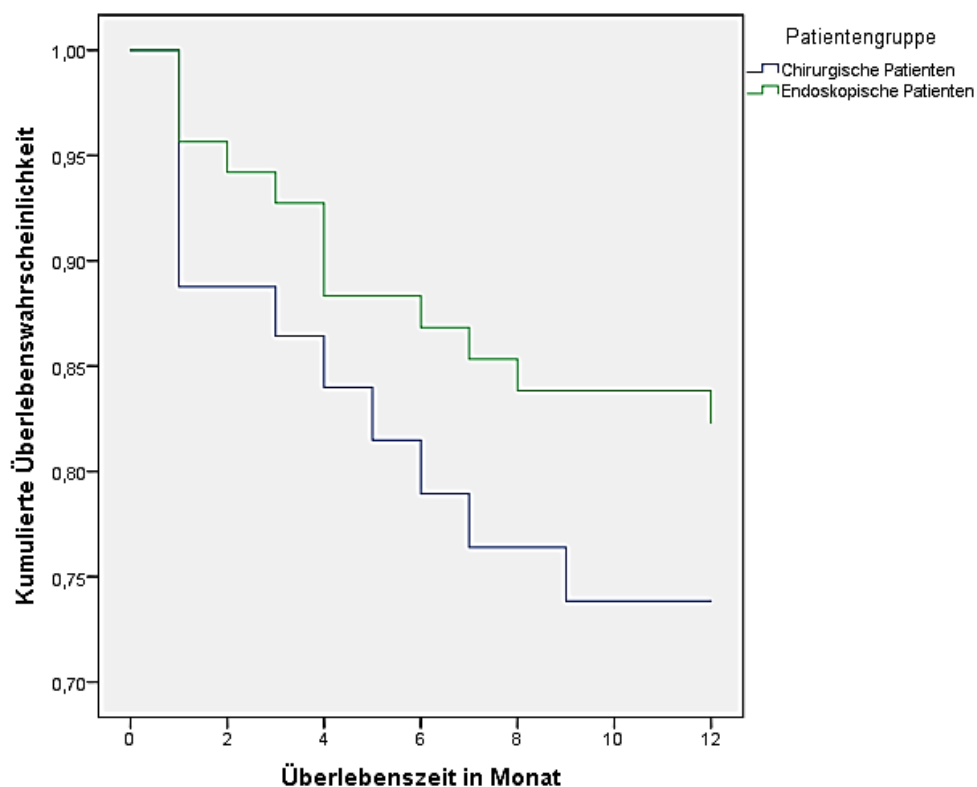


Abbildung 10: Kumulierte Überlebendwahrscheinlichkeit beider Patientengruppen ein Jahr nach Ersteingriff

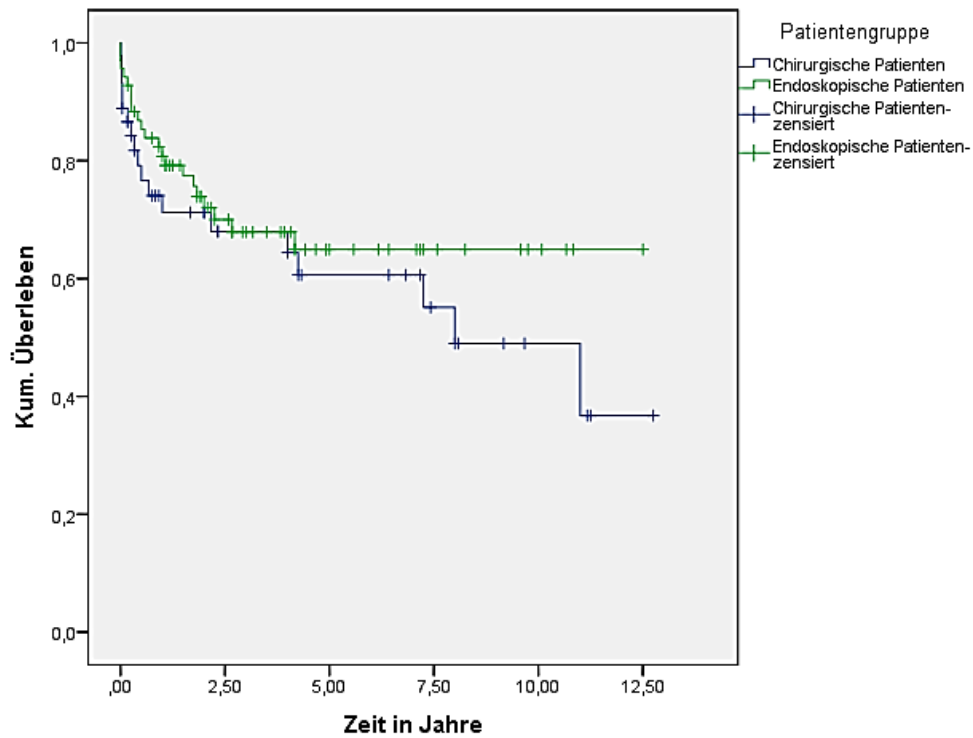


Abbildung 11: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit beider Patientengruppen nach Kaplan-Meier im Langzeitverlauf

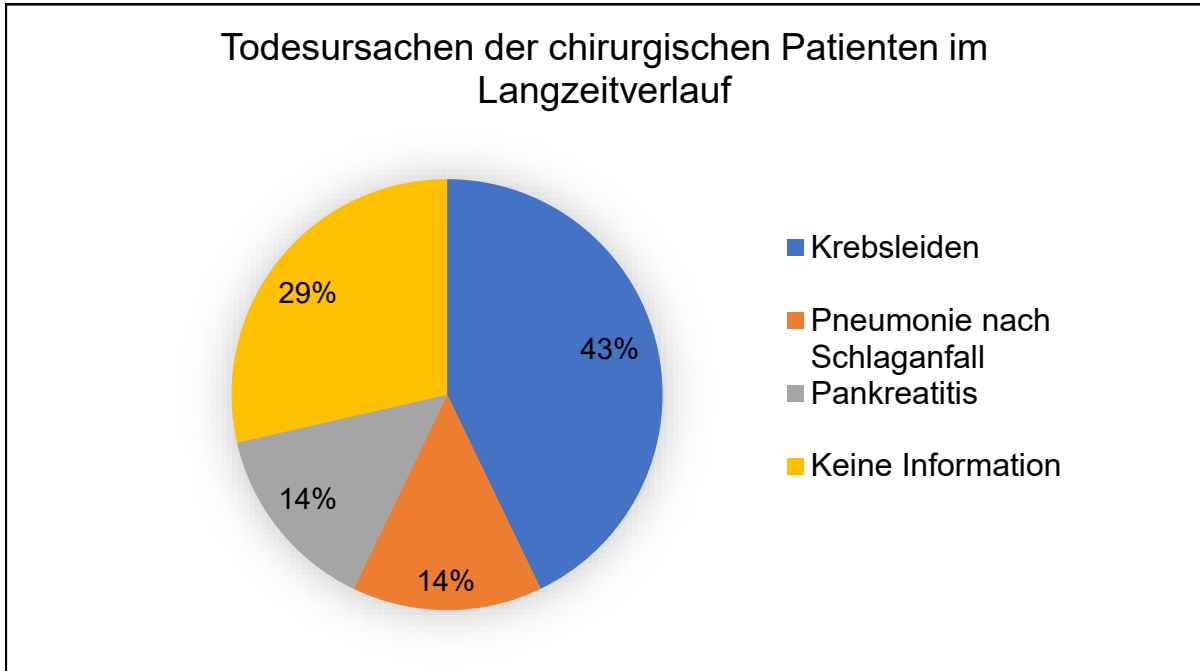


Abbildung 12: Todesursachen der chirurgischen Patienten im Langzeitverlauf

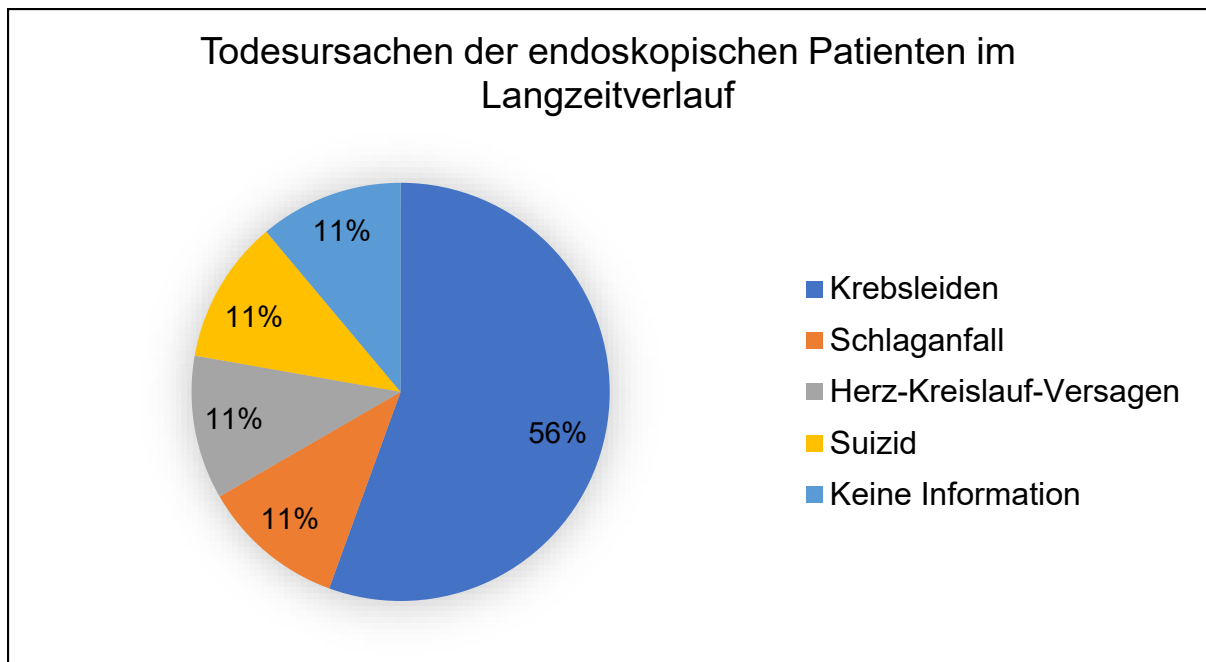


Abbildung 13: Todesursachen der endoskopischen Patienten im Langzeitverlauf

8.5.2 Rezidiv

Die Rezidiv-Rate einer akuten Pankreatitis im Langzeitverlauf (s. Tabelle 26) lag in der chirurgischen Patientengruppe mit acht Patienten (27,6 %) signifikant höher ($p=0,023$) als in der endoskopischen Patientengruppe mit fünf Patienten (8,9 %).

	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi-Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
Rezidiv	8	27,6 %	5	8,9 %	0,023
Kein Rezidiv	21	72,4 %	51	91,1 %	
Gesamt	29	100,0 %	56	100,0 %	

Tabelle 26: Vergleich der Rezidiv-Rate im Langzeitverlauf

8.5.3 Diabetes mellitus

Im Langzeitverlauf zeigte sich in der chirurgischen Patientengruppe bei 16 (50 %) der Patienten ein therapiebedürftiger Diabetes mellitus. In der endoskopischen Patientengruppe lag bei 37 (61,7 %) der Patienten ein therapiebedürftiger Diabetes mellitus vor. Im Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,281$). Im Langzeitverlauf kam es bei 20 (37,5 %) der chirurgischen Patienten und bei 32 (45,8 %) der endoskopischen Patienten zu einer

Verschlechterung bezüglich des Diabetes mellitus. Die Ergebnisse unterscheiden sich dabei nicht signifikant voneinander (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,447$).

8.5.4 Exokrine Pankreasinsuffizienz

Im Langzeitverlauf zeigte sich, dass signifikant ($p<0,001$) mehr chirurgische Patienten eine therapiebedürftige exokrine Pankreasinsuffizienz aufweisen (s. Tabelle 27). Dabei kam es mit 15 Patienten (60 %) bei signifikant ($p=0,001$) mehr chirurgischen Patienten zu einer Verschlechterung bezüglich der exokrinen Insuffizienz (s. Tabelle 28) als bei den endoskopischen Patienten mit neun Patienten (16,4 %).

Exokrine Pankreasinsuffizienz	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi-Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
Ja	16	57,1 %	9	16,4 %	< 0,001
Nein	12	42,9 %	46	83,6 %	
Gesamt	28	100,0 %	55	100,0 %	

Tabelle 27: Vergleich der exokrinen Pankreasinsuffizienz im Langzeitverlauf

Exokrine Pankreasinsuffizienz	Patientengruppe				Signifikanz p (Chi-Quadrat nach Pearson)
	Chirurgische Patienten		Endoskopische Patienten		
	N	% innerhalb von Patientengruppe	N	% innerhalb von Patientengruppe	
Keine Änderung	10	40,0 %	46	83,6 %	< 0,001
Verschlechterung	15	60,0 %	9	16,4 %	
Gesamt	25	100,0 %	55	100,0 %	

Tabelle 28: Vergleich der exokrinen Pankreasinsuffizienz vor Pankreatitis und im Langzeitverlauf

9 Diskussion

9.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Therapie der nekrotisierenden Pankreatitis unterlag in den letzten Jahren einem großen Wandel. Bis heute wird die Diskussion geführt, welche Therapieform für den einzelnen Patienten am besten geeignet ist. Auch wenn die operativen Verfahren

angesichts zunehmend minimalinvasiver und auch endoskopischer Techniken in der Ersttherapie in den Hintergrund geraten, gibt es keine prospektiven randomisierten Studien, die eindeutige Vorteile zugunsten der endoskopischen Technik im Vergleich zu offenen operativen Techniken im Kurz- und Langzeitverlauf darstellen.

Eine randomisierte Studie konnte Vorteile im klinischen Endpunkt zugunsten einer endoskopischen Nekrosektomie (n=10) im Vergleich zur operativen Nekrosektomie (VARD (n=6), Laparotomie (n=4)) herausarbeiten. Hierfür wurde anhand von IL-6-Spiegeln gezeigt, dass die Inflammationsreaktion nach endoskopischem Eingriff signifikant geringer ausfällt. Weitere Vorteile ergaben sich zugunsten eines zusammengefassten klinischen Endpunkts (Tod und Major-Komplikationen, neu aufgetretenen Multiorganversagens und Pankreasfisteln) (54). Kritisch zu betrachten sind die geringe Anzahl an Patienten und der zusammengefasste klinische Endpunkt.

In einer randomisierten Multicenterstudie ergaben sich Vorteile in einem Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten zugunsten der endoskopischen Gruppe im Vergleich zu einem chirurgischen STUP bezüglich Pankreasfisteln und Krankenhausaufenthalt (55). Eine andere randomisierte Zentrumsstudie konnte einen signifikanten Vorteil endoskopisch behandelter Patienten bezüglich Major-Komplikationen im Vergleich zu minimalinvasiven chirurgischen Techniken nach einem Follow-Up von sechs Monaten darstellen (56). Während in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass ein chirurgisches STUP-Verfahren (1. Perkutane oder transgastrale Drainage, 2. VARD, 3. Laparotomie) im Vergleich zu offen operativen Techniken Vorteile bezüglich primärer Endpunkte (Tod oder Major-Komplikationen) und Langzeitverlauf aufweisen und es weiterhin signifikant bessere Ergebnisse bezüglich exokriner Insuffizienz und Narbenhernien in der Langzeitnachbeobachtung gibt, so sind diesbezüglich Studien ausständig, die Ergebnisse nach endoskopischer Nekrosektomie und offen chirurgischen Nekrosektomie im Kurz- und Langzeitverlauf gegenüberstellen (7, 53). Die vorgelegte Studie stellt als eine der ersten eine vergleichbar große Anzahl an Patienten in der endoskopischen Patientengruppe sowie in der offen chirurgischen Gruppe bezüglich wichtiger klinischer Endpunkte im postoperativen Verlauf, sechs Monate nach Ersteingriff und im Langzeitverlauf gegenüber (durchschnittliche Nachbeobachtung chirurgische Gruppe: 5,3 Jahre (SD 3,8 Jahre) endoskopische Gruppe: 3,94 Jahre (SD 3,02 Jahre)).

Kritisch zu betrachten ist die Altersverteilung beider Patientengruppen. Zum Zeitpunkt des Ersteingriffes lag der Altersmedian der endoskopischen Patienten mit 64 Jahren signifikant höher als jener der chirurgischen Patienten mit 57 Jahren. Die Unterschiede in dieser Studie spiegeln möglicherweise auch die Anfangsphase einer neuen Technik wider. Auf das endoskopische Vorgehen wurde initial v. a. bei den Patienten zurückgegriffen, denen man einen operativen Eingriff z. B. aufgrund von Alter oder Begleiterkrankungen nicht zutraute. Insgesamt ist die Altersverteilung vergleichbar mit der anderer Studien (30, 36). So wird aufgezeigt, dass das Krankheitsbild Menschen im mittleren Lebensdrittel betrifft. Ob mit dem höheren Lebensalter der endoskopischen Patientengruppe auch eine höhere Komorbidität vor dem Ereignis einhergeht, lässt sich nicht auf Basis der vorliegenden Daten bestimmen. Es ist jedoch von einem entsprechenden Bias auszugehen, was die Aussagekraft der Daten limitiert.

Weiterhin wurde deutlich, dass im Vergleich zur endoskopischen Gruppe signifikant mehr chirurgische Patienten präoperativ invasiv beatmet wurden. Da insbesondere Patienten mit ausgedehnten Nekrosen oder auch einem abdominellen Kompartmentsyndrom einer chirurgischen Therapie zugeführt wurden, lässt sich die frühzeitige Intubationsindikation daraus ableiten. Daten zur Sepsis und dem Multiorganversagen, die einen weiteren Hinweis auf eine schwere Verlaufsform der akuten Pankreatitis darstellen können, zeigten sich nicht signifikant verschieden. In anderen Studien wurden zur Zustandsbeschreibung des präoperativen Status die „American Society of Anesthesiologists physical status classification“ (ASA) (36), das Auftreten eines SIRS und des mittleren arteriellen Druckes (52) sowie der APACHE-II-Score und Laborparameter (Leukozyten, CRP, Blut-Harnstoff-Stickstoff) herangezogen (52, 54). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden einige randomisierte prospektive Studien durchgeführt, die unter anderem Vergleiche zu minimalinvasiven chirurgischen Verfahren und endoskopischen Verfahren oder ein (endoskopisches) STUP anstreben, ohne dass ein direkter Vergleich zwischen offen chirurgischen und endoskopischen Techniken dargestellt wird, weshalb diesbezüglich weitere Untersuchungen geplant werden sollten (53, 55, 56).

Das höhere Alter in der endoskopisch behandelten Gruppe und die höhere präinterventionelle Beatmungsfrequenz in der operierten Gruppe ergeben Unterschiede in der Ausgangssituation, die die Vergleichbarkeit der Daten aus den Beobachtungskollektiven einschränken. Zusammengefasst stellt dies neben der

Gruppenheterogenität insbesondere den „*selection-bias*“ der Gruppen im retrospektiven Setting heraus. Die Ergebnisse sind somit kritischer zu betrachten, insbesondere wenn der Allgemeinzustand vor dem Eingriff große Unterschiede aufweist.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde in der Anzahl der Eingriffe gesehen. Diese war in der endoskopischen Patientengruppe signifikant höher als in der chirurgischen Patientengruppe. Der Median der Operationsanzahl lag bei einer Operation, was auch in anderen Studien dargelegt wurde (57, 58). Drei Patienten stellten hier große Ausnahmen mit insgesamt 10, 11 und 21 Eingriffen dar. Dabei handelte es sich jeweils um Eingriffe, bei denen ein temporärer Bauchdeckenverschluss angestrebt wurde und mehrere elektive Relaparotomien erforderlich wurden. Bei der endoskopischen Patientengruppe lag der Median bei fünf Eingriffen. Bei insgesamt neun der 69 Patienten wurden zehn Sitzungen und mehr erforderlich. Von der Patientenzahl und der endoskopischen Herangehensweise lassen sich die Daten unserer Kohorte mit einer deutschen Arbeitsgruppe vergleichen und einordnen (35). Faktoren wie die Größe und die Ausdehnung der Nekrosen, ein komplexes Fistelsystem oder ein „*Disconnected tail*“- Syndrom könnten die Anzahl an Sitzungen beeinflusst haben, wurden aber im Rahmen dieser Analyse nicht separat evaluiert. Dass die mediane Eingriffszahl in der endoskopischen Gruppe höher als in der chirurgischen Gruppe lag, zeigt sich auch in einer multizentrischen Übersichtsarbeit. Am höchsten lag sie dabei in der endoskopischen Gruppe (Median zwischen 3 bis 4), gefolgt von der minimalinvasiven chirurgischen Gruppe (Median zwischen 2 und 3). Am niedrigsten ist die Anzahl der Eingriffe mit einem Median von 1 in der offen chirurgischen Gruppe gewesen (58). Unklar ist, inwieweit die Anzahl der Eingriffe mit der eingriffsspezifischen Komplikationsrate und Mortalität korreliert. Höhere Spiegel an Il-6, welche im Vergleich zum endoskopischen Verfahren in einer anderen Studie nach offen chirurgischer Nekrosektomie gemessen wurden, lassen auf eine damit einhergehende höhere systemische Belastung rückschließen (54). Kritisch zu werten ist, dass Operationen auch bei ausgedehnten Befunden und teils kritischen Zuständen (z. B. Kompartmentsyndrom) durchgeführt werden und Interleukin-6 als Marker für inflammatorische Prozesse auch in diesem Zusammenhang erhöht sein kann. Ob eine auf mehrere Sitzungen aufgeteilte Nekrosektomie einen klinischen Vorteil bringt, ist noch nicht abschließend geklärt. Anzumerken bleibt, dass bei der

operativen Therapie zusätzlich auch die Technik der perkutanen, interventionell (z. B. CT-gestützt) angelegten Drainage angewendet wird und diese Sitzungen nicht zur Anzahl der operativen Eingriffe hinzugerechnet wurde. Bei endoskopisch behandelten Patienten wird in der Regel auf repetitive perkutane Drainagen zugunsten der transgastralen Drainage verzichtet.

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Studie lag in der stationären Aufenthaltsdauer der beiden Patientengruppen. Hier zeigt sich, dass die chirurgischen Patienten einen signifikant längeren gesamten (74 Tage, $p < 0,001$) sowie postoperativen stationären Aufenthalt (60 Tage, $p = 0,002$) hatten. In der endoskopischen Gruppe lag der Median der Gesamtaufenthaltsdauer bei 29 Tagen und der Median der postinterventionellen Aufenthaltsdauer bei 23 Tagen. Zu gleichen Ergebnissen kommt eine retrospektive Studie, in der die mittlere postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer in der chirurgischen Patientengruppe ($n = 22$ Patienten, Aufenthalt 10,8 Tage (4–82 Tage)) mehr als doppelt so hoch war wie in der endoskopischen Patientengruppe ($n = 45$ Patienten, Aufenthaltsdauer 3,9 Tage (0–25 Tage)). Kritisch zu betrachten sind das retrospektive Design und die geringe Fallzahl (59). Für die chirurgischen Patienten scheint ein STUP im Vergleich zum konventionellen Verfahren mit einer geringeren Aufenthaltsdauer und postoperativen ITS-Dauer verbunden zu sein. Dies verdeutlicht eine weitere Studie, welche ein primär chirurgisches Verfahren ($n = 30$ Patienten) mit einem STUP-Vorgehen ($n = 190$ Patienten) vergleicht (52). Eine Reduktion der stationären Aufenthaltsdauer kann sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirken und bedeutet ebenso eine geringere Auslastung des Gesundheitssystems (52). Wie bereits angemerkt, ist hier, auch wenn die Ergebnisse für die primäre Anwendung eines endoskopischen Verfahrens sprechen, zu berücksichtigen, dass die chirurgischen Patienten oft aufgrund einer schwerwiegenden und therapierefraktären Sepsis, nicht adressierbaren ausgedehnten Nekrosestrahlen oder einem abdominellen Kompartmentsyndrom einer Laparotomie zugeführt wurden, sodass hierdurch die verzögerte Rekonvaleszenz zu erklären ist.

In dieser Studie zeigt sich weiterhin, dass die chirurgischen Patienten insgesamt ($p < 0,001$) und postoperativ ($p < 0,001$) signifikant länger auf Intensivstation lagen. Die Hälfte der endoskopischen Patienten hatte dabei eine Liegedauer von null Tagen (Median=0), da sie periinterventionell auf einer Normalstation lagen. Der Median der postoperativen Liegedauer auf Intensivstation der chirurgischen Patienten liegt bei

16,5 Tagen. Inwiefern der präinterventionelle Allgemeinzustand der Patienten oder das perioperative Vorgehen Einfluss auf eine längere intensivmedizinische Betreuung haben, wurde nicht separat untersucht. Auch in anderen Studien wurde dargelegt, dass offen chirurgische Verfahren sowohl mit einer längeren postoperativen Aufenthaltsdauer als auch ITS-Dauer assoziiert sind als endoskopische Verfahren oder ein STUP (52, 59). Eine intensivmedizinische Betreuung stellt eine kostenintensive Therapie dar, sodass eine Reduktion auch aus gesundheitsökonomischer Sicht bedeutsam ist (52). Die Liegezeiten im Krankenhaus oder auf Intensivstation weichen insbesondere bei kleinen Fallzahlen in den unterschiedlichen Studien teilweise erheblich voneinander ab, was die wissenschaftliche Einordnung erschwert. Eine zusätzliche Limitation dieser Studie stellt das retrospektive Design mit unterschiedlichen Ausgangsbedingungen dar. Eine Untermauerung der Ergebnisse durch weitere prospektive randomisierte Studien wäre daher wünschenswert. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Dauer des prä- und postinterventionellen intensivstationären Aufenthaltes erheblich durch das Ausmaß der Grunderkrankung, nämlich der nekrotisierenden Pankreatitis, und nur zusätzlich durch die Wahl des Therapieverfahrens beeinflusst wurde.

Einen zentralen Punkt dieser Studie stellen postoperative Komplikationen dar. Diese wurden nach den Gesichtspunkten Multiorganversagen, Sepsis, akutes Nierenversagen und invasive Beatmung unterteilt. Demnach zeigten mehr chirurgische Patienten postinterventionell ein Multiorganversagen (18,2 %) als endoskopisch Behandelte (5,8 %). Dieser Unterschied erreichte kein Signifikanzniveau ($p=0,057$). Auch bezogen auf eine postoperative Sepsis zeigt sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied (25 % vs. 18,9 %, $p=0,512$). In anderen Studien gibt es Hinweise, dass minimalinvasive Techniken eine wichtige Rolle zur Reduktion postoperativer Komplikationen spielen. In einer multizentrischen retrospektiven Arbeit aus Deutschland wurden die Komplikationsraten nach einem primär chirurgischen Eingriff ($n=30$ Patienten) und nach einem STUP ($n=190$ Patienten) miteinander verglichen. Es zeigt sich, dass die Rate schwerwiegender Komplikationen (Sepsis, persistierendes Organversagen, erosive Blutung) in der minimalinvasiven Gruppe (44,7 %) geringer ist als in der primär chirurgischen Gruppe (73,3 %) (52). In zwei weiteren Studien wurde dargelegt, dass sich minimalinvasive retroperitoneale Techniken auch vorteilhaft bezüglich des postoperativen

Multiorganversagens verhalten im Vergleich zu offen operativen Verfahren (57, 60). Nach einem Follow-Up von sechs Monaten setzten sich endoskopische Techniken nach einer aktuellen Studie bezüglich primärer Endpunkte (Major-Komplikationen), die auch das Multiorganversagen berücksichtigen, im Vergleich zu minimalinvasiv chirurgischen Techniken (laparoskopisch oder VARD) durch (56). Die Ergebnisse zur Reduktion des Organversagens und Sepsis haben eine hohe klinische Relevanz, weil sie eine der häufigsten Todesursachen darstellen und mit einer hohen Morbidität verbunden sind. Welchen genauen Einfluss die verschiedenen Eingriffe auf die Entwicklung oder Verstärkung der inflammatorischen und septischen Komplikationen haben, sollte genauer untersucht werden. Auch wäre es interessant zu wissen, ob ausgedehnte endoskopisch nicht adressierbare Nekrosestraßen, die häufig ein operatives Vorgehen erfordern, mit einem erhöhten Infektions- und Sepsis-Risiko einhergehen. Ein direkter Vergleich zu dieser Studie ist aufgrund der heterogenen Studiendesigns und Techniken zur Nekrosenentfernung in den verschiedenen Studien nicht möglich. Eine Vergleichbarkeit ist auch aufgrund unterschiedlicher Definitionen oder auch eines zusammengefassten primären Endpunkts der anderen Studien erschwert. In dieser Studie konnte kein signifikanter Vorteil bezogen auf postoperatives Multiorganversagen und Sepsis zugunsten einer Technik dargestellt werden.

Dagegen wurde gezeigt, dass signifikant mehr chirurgische Patienten postoperativ invasiv beatmungspflichtig waren ($p < 0,001$). Eine neu aufgetretene respiratorische Insuffizienz entwickelte sich dabei bei 11,4 % der Patienten im Vergleich zur endoskopischen Patientengruppe mit 5,7 %. Weitere Studien, die isoliert eine invasive Beatmungspflicht betrachten, gibt es derzeit nicht. Vielmehr wurde eine respiratorische Insuffizienz zum Multiorganversagen hinzugezählt oder im Rahmen von Komplikationen zusammengefasst. Sowohl die Allgemeinanästhesie als auch ein Pankreatitis-assoziiertes SIRS oder Sepsis können mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion einhergehen, vor allem wenn bereits eine eingeschränkte Lungenfunktion oder ein schlechter präoperativer Status vorbeschrieben sind (61, 62). Aufgrund der klinischen Relevanz einer invasiven Beatmung mit konsekutiver Komplikationsrate sollten weitere Untersuchungen mit Risikostratifizierung zum perioperativen Management angestrebt werden.

Im postoperativen stationären Aufenthalt entwickelten signifikant ($p=0,044$) mehr Patienten in der chirurgischen Patientengruppe (25 %) ein akutes Nierenversagen. Von den endoskopischen Patienten wiesen 9,6 % postinterventionell ein akutes Nierenversagen auf. Ein offen operativer Eingriff kann mit einem erhöhten Blutverlust einhergehen, was durch die Volumendepletion mit einem prärenalen Nierenversagen einhergehen kann. Eine weitere mögliche Ursache könnte eine erhöhte Entzündungsreaktion im Sinne eines SIRS sein, welche zu einem erhöhten Flüssigkeitsverlust in den Extravasalraum führt und somit wiederum zu einem konsekutiven Flüssigkeitsverlust i. S. eines prärenalen Nierenversagens. Der genaue Pathomechanismus des Nierenversagens bei akut nekrotisierender Pankreatitis ist noch unklar. Es wird aber auch hier vermutet, dass initial die Volumendepletion und im Verlauf vaskuläre und humorale Faktoren eine Rolle spielen (63). Sowohl die respiratorische Insuffizienz als auch das akute Nierenversagen können Komplikationen im Rahmen der Pankreatitis einerseits und andererseits im Rahmen vom perioperativen Setting darstellen, sodass eine genaue Differenzierung im Rahmen der retrospektiven Arbeit nicht möglich ist.

Bei mehr chirurgischen Patienten ($n=21$, 46,7 %) wurden ungeplante (nach Abschluss der Behandlung) durchgeführte Nekrosektomien und die operative Behandlung von Komplikationen erforderlich als bei den endoskopischen Patienten ($n=3$, 4,5 %). Zu den häufigsten OP-Ursachen in der chirurgischen Patientengruppe zählen eine interventionell nicht beherrschbare Blutung (20 %), die Abszessbildung im OP-Gebiet (20 %) sowie eine Perforation im Gastrointestinaltrakt (20 %). Die drei Patienten der endoskopischen Gruppe wurden im postinterventionellen Verlauf aufgrund einer interventionell nicht beherrschbaren Blutung, eines Bauchdeckenabszesses und einer Darmstenose operiert.

Blutungen sind mit 5-19 % eine häufig beschriebene Komplikation in beiden Patientengruppen, welche im Rahmen der Pankreatitis oder interventionsassoziiert und häufiger in einer Hoch-Risiko-Gruppe auftreten kann (58). Für die endoskopische Nekrosektomie werden Blutungen während der Ballondilatation, der Nekrosenentfernung oder zwischen den Eingriffen beschrieben. Es gilt die Empfehlung, Blutungen möglichst zu vermeiden, indem eine klare Sicht während der Endoskopie (z. B. durch Spülung) gewährleistet wird. Während der Nekrosenentfernung kann es zur Ruptur eines Pseudoaneurysmas kommen, dessen

Entstehung mit der Inflammation im Rahmen der Pankreatitis vergesellschaftet ist. Hier sollte ein radiologisch gestütztes Coiling oder ein gefäßchirurgischer Eingriff erfolgen, da die Folgen potenziell lebensbedrohlich sind (36). In verschiedenen Studien ergab sich bezüglich der intraabdominellen Blutung zwischen den beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied (52, 64). Auch zwischen der minimalinvasiven Nekrosektomie-Gruppe und der offen chirurgischen Gruppe lässt sich kein signifikanter Unterschied herleiten (58).

Die Hohlorganperforation ist eine häufige Operationsindikation in der chirurgischen Patientengruppe. Auch in anderen Studien zeigt sich, dass die Hohlorganperforation als Komplikation sowohl für die chirurgische Patientengruppe mit 46,67 % bis 50 % als auch für die endoskopische Patientengruppe mit 28 % beschrieben wird (6, 54). In dieser Studie liegen die Zahlen für eine Hohlorganperforation in beiden Patientengruppen deutlich niedriger. In der chirurgischen Patientengruppe war die Hohlorganperforation bei 20 % der Patienten angegeben worden. Ursächlich könnte die operative Versorgung in einem Zentrum für Pankreaschirurgie oder die Weiterentwicklung chirurgischer Techniken sein. In der endoskopischen Patientengruppe ist postinterventionell keine operationsbedürftige Hohlorganperforation beschrieben. Dabei wird diese in mehreren Studien als eine interventionsassoziierte Komplikation der transgastralen Technik (28 %) angesehen, teilweise mit der Notwendigkeit einer sofortigen offen chirurgischen Versorgung. Diese Komplikation ist insbesondere bei Patienten ohne „*Bulging*“ aufgetreten (6). Eine Ursache für die niedrige Komplikationsrate in dieser Studie könnte die EUS-gestützte Punktion darstellen, welche eine möglichst kontrollierte gedeckte Perforation ermöglicht. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Hohlorganperforation zwischen den Techniken ergibt sich in einer weiteren vergleichenden Studie nicht ($p=0,08$) (64).

Die Abszessbildung mit ihren Komplikationen stellte eine weitere häufige OP-Indikation in dieser Studie dar. Sie kann im Rahmen der nekrotisierenden Pankreatitis durch infizierte Nekrosen und im Rahmen interenterischer Abszessformationen sowie im Rahmen von Eingriffen auftreten. Insbesondere bei retroperitonealen, ausgedehnten Nekrosestraßen kann die endoskopische Technik limitiert sein. Kritisch zu betrachten ist, dass ausgedehnte, retroperitoneale Nekrosestraßen bevorzugt operativ versorgt werden und daher von einem Bias bezogen auf die Anzahl der Operationen auszugehen ist, welche auf interenterischen Abszessformationen und

Nekrosestraßen ausgerichtet und im Zusammenhang der nekrotisierenden Pankreatitis zu werten sind. Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass die häufigsten Operationsursachen Blutungen, Abszessbildung und Hohlorganperforation für beide Techniken in verschiedenen Studien beschrieben wurden und sowohl eingriffsassoziiert als auch im Rahmen der nekrotisierenden Pankreatitis auftreten können. Eine Differenzierung der Komplikationsursachen ist nicht immer möglich, so dass die präinterventionellen Ausgangsbedingungen möglichst vergleichbar sein sollten. Präinterventionelle radiologische Scores zur besseren Einschätzung der Ausbreitung der Nekrosehöhle wären als additive Deskription der Stichproben wünschenswert. An dieser Stelle ist das retrospektive Studiendesign limitierend. Weitere Hinweise, dass ein STUP im Vergleich zu offen operativen Technik Vorteile bezüglich primärer Endpunkte aufweist, die auch enterokutane Fistel, Hohlorganperforation mit OP-Bedarf und Blutungen mit Interventionsbedarf berücksichtigen, liefert eine randomisierte kontrollierte Studie, das PANTER Trial (53).

Im Zeitraum nach Entlassung und sechs Monate nach dem Ersteingriff wurden in beiden Patientengruppen vergleichbar viele Patienten operiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei den chirurgischen Patienten wurde ein Patient aufgrund einer Abszessbildung im OP-Gebiet, ein anderer wegen einer Anastomoseninsuffizienz und der dritte Patient elektiv aufgrund einer Stomarückverlagerung operiert. Bei der endoskopischen Patientengruppe wurden zwei Patienten aufgrund einer Hernie und ein Patient wegen einer Darmstenose operiert. In einer randomisierten Multicenterstudie, welche die endoskopische Technik mit einem chirurgische STUP (perkutane Drainage, ggf. VARD) vergleicht, zeigten sich ebenfalls im sechs-Monate-Follow-Up keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf „Major“-Komplikationen (Blutung mit Intervention, Hohlorganperforation mit Intervention, enterokutane Fistel, Narbenhernie/Platzbauch) (55). In anderen Studien wurden Hernien im postoperativen Verlauf und Langzeitverlauf gesondert betrachtet. Hier konnte eine Metaanalyse basierend auf vier Studien 215 Patienten, die minimalinvasiv behandelt wurden, mit 121 Patienten, die offen operiert wurden, vergleichen. Dabei zeigten sich signifikante Ergebnisse zugunsten der minimalinvasiven Technik hinsichtlich postoperativer Narbenhernien ($p=0,03$) (64). Eine Langzeitbeobachtung vergleicht eine STUP-Gruppe mit einer offen operativ versorgten Patientengruppe, wobei sich signifikante Vorteile bezüglich Narbenhernien

in der STUP-Gruppe ergeben (53). Hernien wurden in dieser Studie nicht als eigene Entität betrachtet. Im Rahmen der beschriebenen Operationen in den ersten sechs Monaten nach Ersteingriff wurden zwei endoskopische Patienten aufgrund von Hernien operiert, in der chirurgischen Gruppe kein Patient. Diese Zahlen sind jedoch nicht aussagekräftig, da nur operationsbedürftige Hernien beschrieben werden und unkomplizierte Narbenhernien im kurzfristig postoperativen Verlauf mit verzögerter Rekonvaleszenz mitunter erst später einer operativen Versorgung zugeführt werden. Zur Untermauerung bisheriger Studien sind weitere prospektive Studien ausständig, die endoskopische und offen chirurgische Techniken im Langzeitverlauf vergleichen.

Ein besonderes Augenmerk dieser Studie lag auf der endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz im Kurz- und Langzeitverlauf. Vor dem Ersteingriff unterschieden sich beide Patientengruppen hinsichtlich eines Diabetes mellitus und der exokrinen Pankreasinsuffizienz nicht signifikant voneinander. Im postinterventionellen Aufenthalt kam es bei mehr chirurgischen Patienten zu einer Verschlechterung hinsichtlich der endokrinen Funktion. Nach Entlassung und im Langzeitverlauf konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Kurzfristige Effekte sind interessant, da diese hinsichtlich des Zeitpunkts am ehesten mit Eingriffen in Verbindung gebracht werden können und keine Verfälschung durch Altersmorbidity besteht. Jedoch steigt der Insulinbedarf auch z. B. im Rahmen einer Sepsis oder systemischen Inflammation an, vor allem bei vorbestehendem Diabetes mellitus. In einer Studie wurde der pankreoprive Diabetes Typ IIIc betrachtet. Bei 4,7 % (9/190) der Patienten in der STUP-Gruppe trat ein pankreopriver Diabetes mellitus auf. In der offen chirurgischen Gruppe ergab sich ein signifikant ($p < 0,001$) höherer Anteil mit 33,3 % (10/30). Vorteilhaft ist, dass hier nur der Diabetes eingeschlossen wurde, welcher aufgrund einer Bauchspeicheldrüsenerkrankung oder im Rahmen eines Eingriffes besteht, und somit der Bezug zu den Eingriffen besser gegeben ist, jedoch wurde keine Langzeitnachbeobachtung angestrebt (52). Auch wenn sich Hinweise finden, dass sich minimalinvasive chirurgische Techniken und ein STUP im Vergleich zu offen operativen Verfahren günstig auf den postoperativen Diabetes mellitus auswirken können, so konnten sich im Langzeitverlauf, auch in einer randomisierten Multicenterstudie zwischen endoskopischen und chirurgischen STUP-Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen lassen (53, 55, 64). Aufgrund der Heterogenität der Techniken in den verschiedenen Studien lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit

nicht direkt vergleichen und einordnen. Der Diabetes mellitus birgt mit seinen Folgeerkrankungen ein großes gesundheitliches Risiko, sodass weitere differenziertere Nachsorgeuntersuchungen der Patientengruppen stattfinden sollten. Hierfür wäre auch die Bestimmung des HbA1c-Wertes von großem Interesse. Dahingehend ist die vorliegende Studie limitiert.

Bezüglich der exokrinen Pankreasinsuffizienz lässt sich sagen, dass es bei signifikant mehr chirurgischen Patienten postoperativ in den ersten sechs Monaten nach dem Ersteingriff und im Langzeitverlauf zu einer Therapiebedürftigkeit und einer Verschlechterung gekommen ist. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass trotz organschonender Technik mehr Pankreasgewebe in einer offenen Operation entfernt wird. In der vorliegenden Analyse wurde lediglich die Notwendigkeit einer Pankreasenzymsubstitution als Kriterium herangezogen. Eine weitergehende Objektivierung im Sinne einer Elastase-Bestimmung im Stuhl wurde nicht durchgeführt, was die Aussagekraft einschränkt. Weiterhin kann die exokrine Insuffizienz auch im Rahmen der nekrotisierenden Pankreatitis mit Autodigestion beeinflusst werden. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die exokrine Pankreasinsuffizienz bei 62 % im Kurz- und 35 % im Langzeitverlauf bei Patienten mit akuter Pankreatitis auftreten kann. Dabei tritt sie häufiger bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis und bei einer alkoholischen Genese der Pankreatitis auf (65). Demnach wäre eine Risikostratifizierung mit Einteilung des Schweregrades und der Genese der Pankreatitis wünschenswert. Untermauert werden diese Ergebnisse auch in anderen Studien. So konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass sechs Monate nach dem Eingriff signifikant weniger Pankreasenzyme in der endoskopischen Gruppe im Vergleich zur chirurgischen Gruppe erforderlich waren (54). Kritisch zu betrachten ist die geringe Anzahl an Patienten. In einer Metaanalyse ergaben sich ebenso signifikante Vorteile ($p=0,005$) bezüglich der Gabe von Pankreasenzyme in der minimalchirurgischen Gruppe im Vergleich zur offenen chirurgischen Gruppe (64). Hinsichtlich von Langzeitergebnissen zeigt eine Studie signifikante Vorteile bezogen auf die exokrine Insuffizienz zugunsten eines STUP im Vergleich zur offenen operativen Gruppe (53). Vergleicht man dagegen die endoskopische Technik mit einem chirurgischen STUP, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der exokrinen Insuffizienz in dem Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten (55). Zusammenfassend ergeben

sich auch in anderen Studien Hinweise, dass sich minimalinvasive Techniken günstig auf die exokrine Insuffizienz im Kurz- und Langzeitverlauf auswirken können. Zur besseren Objektivierung wären additive prospektive Studien, die neben den Pankreasenzymen ebenso die Elastase im Stuhl bestimmen, sinnvoll.

Die Rezidivrate im ersten halben Jahr nach der Operation lag bei der chirurgischen Patientengruppe mit 10,7 % höher als in der endoskopischen Patientengruppe mit 4,9 %. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte sich dabei nicht feststellen lassen. Im Langzeitverlauf dagegen zeigte sich eine signifikant höhere Rezidivrate bei der chirurgischen Patientengruppe (27,6 % vs. 8,9 %). In der vorliegenden Studie wurden lediglich klinisch apparente Rezidive eingeschlossen. Weiterhin gibt es in den diversen Studien auch Differenzen hinsichtlich der Beobachtungszeiträume, sodass ein direkter Vergleich der Zahlen nicht möglich ist. Eine Studie, die ein chirurgisches STUP-Vorgehen mit einer offenen operativen Technik im Langzeitverlauf vergleicht, konnte bezüglich einer Re-Pankreatitis keine signifikanten Unterschiede feststellen (53). Zur besseren Einordnung der vorliegenden Daten wären weitere Studien wünschenswert, die den Einfluss endoskopischer Techniken auf das Rezidivrisiko über sechs Monate nach Ersteingriff und im Langzeitverlauf untersuchen. Das Rezidivrisiko ist klinisch relevant, da hiermit ein potenziell höheres Risiko für Komplikationen und Komorbiditäten sowie Krankenhausaufenthalte einhergehen können.

Während des primären stationären Aufenthaltes lag die Mortalität mit 22 % in der chirurgischen Patientengruppe höher als in der endoskopischen Patientengruppe (10,1 %). Vergleicht man die kumulierte Sterberate der beiden Patientengruppen nach 20, 40, 60 und 120 Tagen miteinander, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Mortalität von 10 % in der endoskopischen Patientengruppe lässt sich mit den Zahlen aus Multicenterstudien (7,5-11 %) vergleichen (30, 36). Die postoperative Mortalität der chirurgischen Verfahren variiert in anderen Studien stark, insgesamt zeigen sich mit 25-40 % höhere Zahlen als in der vorliegenden Studie (7, 43, 52, 66). Mögliche Einflussfaktoren, die zu einer insgesamt geringeren Mortalität der chirurgischen Patientengruppe geführt haben könnten, sind das bessere Verständnis in der chirurgischen Therapie mit dem Trend zu organschonenden geschlossenen Verfahren und das bessere Verständnis für das Krankheitsbild sowie die Behandlung in einem Zentrum für Pankreaschirurgie. Eine Multicenterstudie kommt ebenso zu dem Ergebnis, dass sich die Mortalität zwischen der offenen chirurgischen und

minimalinvasiven STUP-Gruppe nicht signifikant unterscheiden (67). Abweichende Ergebnisse werden in einer retrospektiven Studie dargestellt, welche ein endoskopisches STUP-Verfahren (Mortalität 10,5 %) und ein offen chirurgisches Verfahren (Mortalität 30 %) miteinander vergleicht. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede bezogen auf die Mortalität zugunsten der endoskopischen Technik (52). In einer Studie, in der die Daten von 346 endoskopischen und 1167 chirurgischen Patienten ausgewertet wurden, konnten nach einer Risikostratifizierung Vorteile bezüglich der postoperativen Mortalitätsrate zugunsten der endoskopischen Technik im Vergleich zur offen chirurgischen Gruppe in der Risiko- und Hochrisiko-Gruppe gesehen werden (58). Vorteilhaft ist die große Anzahl an Patienten, die untersucht wurde. Jedoch wurden die Daten aus sehr heterogenen Studien zusammengefasst und auch wenn Fehlerquellen durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien minimiert wurden, lassen sich unbekannte Einflussgrößen nicht ausschließen, sodass prospektive randomisierte Studien offen bleiben. Zum aktuellen Zeitpunkt lässt sich ein Trend zu einem individualisierten STUP-Verfahren in den Krankenhäusern beobachten, was die Vergleichbarkeit der einzelnen Techniken erschwert.

Bezüglich der kumulierten Sterberate sechs Monate nach Ersteingriff und im Langzeitverlauf ergaben sich zwischen den Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede. In der endoskopischen Patientengruppe sind in den ersten sechs Monaten fünf von 62 Patienten (8 %) gestorben. Bei den chirurgischen Patienten gab es in diesem Zeitraum keine Todesfälle. Bakker et. al untersuchen die Mortalität bei beiden Patientengruppen innerhalb der ersten Monate nach Randomisierung. Hier zeigt sich ein Todesfall (10 %) in der endoskopischen Gruppe, in der chirurgischen Gruppe versterben insgesamt vier Patienten (40 %). Im Vergleich ergibt sich kein signifikanter Unterschied (54). Eine aktuelle Studie zeigt, dass es signifikante Vorteile bezüglich des Auftretens primärer Endpunkte (Tod oder Major-Komplikationen) im Langzeitverlauf zugunsten eines STUP-Vorgehens im Vergleich zur offen chirurgischen Gruppe gibt (44 % vs. 73 %, $p=0,005$) (53). Ein direkter Vergleich zu dieser Studie ist nicht möglich, da die Mortalität mit anderen Komplikationen zusammengefasst beurteilt wurde. Ob die Mortalität auch einzeln signifikant verbessert wird, ist unklar. Weiterhin wurde ein STUP-Vorgehen angewendet, welches auch perkutane Drainagen als Erstanlage beinhaltete, so dass sich die Ergebnisse nicht direkt vergleichen lassen. Bezüglich der Mortalität sechs Monate nach

endoskopischem Eingriff ergaben sich im Vergleich zu minimalinvasiven chirurgischen Techniken oder einem chirurgischen STUP-Vorgehen in einer randomisierten Multicenterstudie keine signifikanten Ergebnisse (55, 56). Bisher konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass offene chirurgische Verfahren mit einer höheren postoperativen Mortalität einhergehen, diese sich jedoch nicht signifikant von denen endoskopischer Verfahren unterscheiden (54, 67). Für das Langzeitüberleben gibt es keine vergleichbaren Studien. In dieser Studie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der endoskopischen und chirurgischen Gruppe bezogen auf die kumulierte Sterberate im Langzeitverlauf gesehen. Als eine der ersten Studien konnte hierbei auf einen langen Nachbeobachtungszeitraum zurückgegriffen werden.

9.2 Zusammenfassung und Limitationen der Studie

Ziel der Arbeit war es, die Kurz- und Langzeitfolgen nach endoskopischem und chirurgischem Eingriff bei nekrotisierender Pankreatitis herauszuarbeiten. In der Studie wurden die Daten von 45 chirurgischen und 69 endoskopischen Patienten eingeschlossen. Der durchschnittliche Langzeit-Nachbeobachtungszeitraum lag bei 5,3 Jahren (SD 3,8 Jahre) in der chirurgischen und bei 3,94 Jahren (SD 3,02 Jahre) in der endoskopischen Gruppe. Eine Vergleichbarkeit der Gruppen vor dem Ersteingriff bezüglich der Morbidität war gegeben. Ausnahmen ergaben sich in Bezug auf das Alter und die präoperative invasive Beatmung. Die chirurgischen Patienten waren mit einem Median von 57 Jahren signifikant jünger als die endoskopischen Patienten mit 64 Jahren. Weiterhin wurden präoperativ signifikant mehr chirurgische Patienten invasiv beatmet. Ein präoperativer Score zur Vergleichbarkeit der Gruppen wurde nicht herangezogen. Da sich die Gruppen bezogen auf andere Risikofaktoren nicht signifikant unterscheiden (Sepsis, Multiorganversagen, akutes Nierenversagen, Dialysepflicht), wurde insgesamt von einer vergleichbaren Ausgangssituation ausgegangen.

Bezüglich der Mortalität und Sterbewahrscheinlichkeit im postoperativen Aufenthalt sowie Kurz- und Langzeitverlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, was sich auch mit anderen Studien vergleichend belegen lässt. Neue Erkenntnisse dieser Studie liegen dabei im direkten Vergleich von endoskopischen und offenen Verfahren und dem langen Nachbeobachtungszeitraum. Auch hinsichtlich eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus oder einer Verschlechterung der endokrinen Funktion

des Pankreas sind die Techniken kurz- und langfristig miteinander vergleichbar. Betrachtet man die postoperative oder postinterventionelle Sepsis, Multiorganversagen und Dialysepflicht, verhalten sich die Techniken statistisch gleichwertig. Vorteile zugunsten der endoskopischen Technik haben sich hinsichtlich der gesamten und postinterventionellen Liegedauer im Krankenhaus und auf Intensivstation ergeben. Weiterhin ließen sich in der endoskopischen Gruppe signifikante Vorteile bezüglich postinterventioneller Komplikationen darstellen. Es waren während des primären Krankenhausaufenthaltes signifikant mehr operative Eingriffe in der chirurgischen Patientengruppe aufgrund von pankreatitis- oder eingriffsbedingten Komplikationen sowie mangelndem Therapieerfolg erforderlich. Weitere signifikante Vorteile zugunsten der endoskopischen Gruppe ergaben sich in der postoperativen invasiven Beatmung, dem Auftreten eines akuten Nierenversagens und der therapiebedürftigen exokrinen Pankreasinsuffizienz. Auch sechs Monate nach Ersteingriff und im Langzeitverlauf konnte bei signifikant mehr Patienten der chirurgischen Gruppe eine therapiebedürftige exokrine Pankreasinsuffizienz nachgewiesen werden. Eine signifikante Verschlechterung der exokrinen Pankreasfunktion zwischen den Beobachtungszeiträumen wurde ebenso beschrieben.

Die zugrunde liegenden Daten wurden retrospektiv erfasst, weshalb die Datenqualität von der jeweiligen Dokumentation in Patientenakten, Operations- und Endoskopieberichten sowie der Vollständigkeit der Datenbanken abhängen. Fehlende Daten konnten nicht ergänzt werden. Eine Standardisierung präoperativer Voraussetzungen ist nicht möglich, sodass von einem Bias bezogen auf das heterogene Patientenkollektiv auszugehen ist. Zur möglichst standardisierten Datenerhebung wurden objektive Kriterien herausgearbeitet und definiert. Insbesondere die Langzeituntersuchungen zur endokrinen und exokrinen Funktionsstörung des Pankreas sind als Vergleich zwischen offen chirurgischen Verfahren und endoskopischer Vorgehensweise in der vorgelegten Studie herausgearbeitet, auch wenn die Aussagekraft durch das retrospektive Design begrenzt ist. Zusammenfassend sollte, aufgrund der Vorteile bezogen auf die Morbidität und des Rezidivrisikos im Langzeitverlauf, die Möglichkeit einer endoskopischen Nekrosektomie für Patienten in jedem Einzelfall geprüft werden. Eine Operationsindikation verbleibt beim abdominellen Kompartmentsyndrom, der

Hohlorganperforation und bei endoskopisch nicht adressierbaren Nekrosestraßen. Ein im interdisziplinären Konsens getroffener und auch im Verlauf eines Verfahrenswechsels zugänglicher individueller Therapieansatz sollte im Fall einer nekrotisierenden Pankreatitis den Goldstandard der Therapie darstellen.

10 Literaturverzeichnis

- 1 Van Brunshot S, Bakker OJ, Besselink MG, Bollen TL, Fockens P, Gooszens HG, Van Santvoort HC. Treatment of Necrotizing Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(11):1190-1201.
- 2 Hollemans RA, van Brunschot S, Bakker OJ, Bollen TL, Timmer R, Besselink MG, van Santvoort HC. Minimally invasive intervention for infected necrosis in acute pancreatitis. *Expert review of medical devices*. 2014;11(6):637-648.
- 3 Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24(2):143-155.
- 4 Globke B, Timmermann L, Klein F, Fehrenbach U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T. Postoperative acute necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant (POANP): a new definition of severe pancreatitis following pancreaticoduodenectomy. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2020;22(3):445-451.
- 5 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1400-1415; 1416.
- 6 Bausch D, Wellner U, Kahl S, Kuesters S, Richter-Schrag H-J, Utzolino S, Hopt UT, Keck T, Fischer A. Minimally invasive operations for acute necrotizing pancreatitis: comparison of minimally invasive retroperitoneal necrosectomy with endoscopic transgastric necrosectomy. *Surgery*. 2012;152(3S):128-134.
- 7 Besselink MG, Van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, Boermeister MA, Bollen TL, Buskens E, Dejong CH, Van Eijck CH, Van Goor H, Hofker SS, Lameris JS, Van Leeuwen MS, Ploeg RJ, Van Ramshorst B, Schaapherder AF, Cuesta MA, Consten EC, Gouma DJ, van der Harst E, Hesselink EJ, Houdijk LP, Karsten TM, Van Laarhoven CJ, Pieri J-PE, Rosman C, Bilgen EJS, Timmer R, Van der Tweel I, de Wit RJ, Witteman BJ, Gooszen HG. Minimally invasive 'step-up approach' versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial *BMC Surgery*. 2006;6(6):1471-2482.
- 8 Huber W, Schmid RM. [Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Current recommendations]. *Der Internist*. 2011;52(7):823-830, 832.
- 9 Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g4859.

- 10 Sabo A, Goussous N, Sardana N, Patel S, Cunningham SC. Necrotizing pancreatitis: a review of multidisciplinary management. *JOP : Journal of the pancreas*. 2015;16(2):125-135.
- 11 Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*. 2013/09/27 ed2013. p. e1-15.
- 12 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111.
- 13 van Brunschot S, Fockens P, Bakker OJ, Besselink MG, Voermans RP, Poley JW, Gooszen HG, Bruno M, van Santvoort HC. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review. *Surgical endoscopy*. 2014;28(5):1425-1438.
- 14 Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(2):435-441; quiz 442.
- 15 Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2022-2044.
- 16 Yeung YP, Lam BY, Yip AW. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2006;5(2):294-299.
- 17 Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(8):710-717.e711.
- 18 Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore E, Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World journal of emergency surgery : WJES*. 2019;14:27.
- 19 Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Bosscha K, Ahmed Ali U, Bouwense

- S, van Grevenstein WM, Heisterkamp J, Houdijk AP, Jansen JM, Karsten TM, Manusama ER, Nieuwenhuijs VB, Schaapherder AF, van der Schelling GP, Schwartz MP, Spanier BW, Tan A, Vecht J, Weusten BL, Witteman BJ, Akkermans LM, Bruno MJ, Dijkgraaf MG, van Ramshorst B, Gooszen HG. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 2014;371(21):1983-1993.
- 20 Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(10):2379-2400.
- 21 Schmidt PN, Roug S, Hansen EF, Knudsen JD, Novovic S. Spectrum of microorganisms in infected walled-off pancreatic necrosis - impact on organ failure and mortality. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*. 2014;14(6):444-449.
- 22 Butler JR, Eckert GJ, Zyromski NJ, Leonardi MJ, Lillemoe KD, Howard TJ. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(12):839-845.
- 23 Andersson E, Ansari D, Andersson R. Major haemorrhagic complications of acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2010;97(9):1379-1384.
- 24 Segal D, Morteke KJ, Banks PA, Silverman SG. Acute necrotizing pancreatitis: role of CT-guided percutaneous catheter drainage. *Abdominal imaging*. 2007;32(3):351-361.
- 25 Papachristou GI, Takahashi N, Chahal P, Sarr MG, Baron TH. Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis. *Annals of surgery*. 2007;245(6):943-951.
- 26 van Grinsven J, van Brunschot S, Bakker OJ, Bollen TL, Boermeester MA, Bruno MJ, Dejong CH, Dijkgraaf MG, van Eijck CH, Fockens P, van Goor H, Gooszen HG, Horvath KD, van Lienden KP, van Santvoort HC, Besselink MG. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2016;18(1):49-56.
- 27 Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Annals of surgery*. 2000;232(5):619-626.

- 28 Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas*. 2005;30(3):195-199.
- 29 Whitehead DA, Gardner TB. Evidence-based management of necrotizing pancreatitis. *Current treatment options in gastroenterology*. 2014;12(3):322-332.
- 30 Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, Gelrud A, Maple JT, Papachristou GI, Freeman ML, Topazian MD, Attam R, Mackenzie TA, Baron TH. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;73(4):718-726.
- 31 Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ. Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 1996;111(3):755-764.
- 32 Seifert H, Wehrmann T, Schmitt T, Zeuzem S, Caspary WF. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9230):653-655.
- 33 Jürgensen C. Die Rolle der Endoskopie im Management der nekrotisierenden Pankreatitis. *Verdauungskrankheiten*. 2012;30(3):1-7.
- 34 Escourrou J, Shehab H, Buscail L, Bournet B, Andrau P, Moreau J, Fourtanier G. Peroral transgastric/transduodenal necrosectomy: success in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Annals of surgery*. 2008;248(6):1074-1080.
- 35 Seifert H, Biermer M, Schmitt W, Jurgensen C, Will U, Gerlach R, Kreitmair C, Meining A, Wehrmann T, Rosch T. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut*. 2009;58(9):1260-1266.
- 36 Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, Isayama H, Itoi T, Hisai H, Inoue H, Kato H, Kanno A, Kubota K, Irisawa A, Igarashi H, Okabe Y, Kitano M, Kawakami H, Hayashi T, Mukai T, Sata N, Kida M, Shimosegawa T. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. *Endoscopy*. 2013;45(8):627-634.
- 37 Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, Horvath KD, vanSonnenberg E, Bollen TL, Vege SS. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas*. 2012;41(8):1176-1194.

- 38 Kleespies A, Thasler WE, Schafer C, Meimarakis G, Eichhorn ME, Bruns CJ, Jauch KW, Zigel N. [Acute pancreatitis: is there a need for surgery?]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2008;46(8):790-798.
- 39 Beger HG, Rau B, Isenmann R. [Necrosectomy or anatomically guided resection in acute pancreatitis]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen*. 2000;71(3):274-280.
- 40 Aranda-Narvaez JM, Gonzalez-Sanchez AJ, Montiel-Casado MC, Titos-Garcia A, Santoyo-Santoyo J. Acute necrotizing pancreatitis: Surgical indications and technical procedures. *World journal of clinical cases*. 2014;2(12):840-845.
- 41 da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, Bollen TL, Gooszen HG, Besselink MG, Bakker OJ. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2014;101(1):e65-79.
- 42 Martin RF, Hein AR. Operative management of acute pancreatitis. *The Surgical clinics of North America*. 2013;93(3):595-610.
- 43 Rau B, Bothe A, Beger HG. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series. *Surgery*. 2005;138(1):28-39.
- 44 Shyu JY, Sainani NI, Sahni VA, Chick JF, Chauhan NR, Conwell DL, Clancy TE, Banks PA, Silverman SG. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2014;34(5):1218-1239.
- 45 Aldridge MC, Ornstein M, Glazer G, Dudley HA. Pancreatic resection for severe acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 1985;72(10):796-800.
- 46 Alexandre JH, Guerrieri MT. Role of total pancreatectomy in the treatment of necrotizing pancreatitis. *World journal of surgery*. 1981;5(3):369-377.
- 47 Nordback IH, Auvinen OA. Long-term results after pancreas resection for acute necrotizing pancreatitis. *The British journal of surgery*. 1985;72(9):687-689.
- 48 Schroder T, Sainio V, Kivisaari L, Puolakkainen P, Kivilaakso E, Lempinen M. Pancreatic resection versus peritoneal lavage in acute necrotizing pancreatitis. A prospective randomized trial. *Annals of surgery*. 1991;214(6):663-666.

- 49 Rosenberg A, Steensma EA, Napolitano LM. Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management. *Surgical infections*. 2015;16(1):1-13.
- 50 Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Annals of surgery*. 1998;228(5):676-684.
- 51 Chang YC. Is necrosectomy obsolete for infected necrotizing pancreatitis? Is a paradigm shift needed? *World journal of gastroenterology* : WJG. 2014;20(45):16925-16934.
- 52 Rasch S, Phillip V, Reichel S, Rau B, Zapf C, Rosendahl J, Halm U, Zachaus M, Muller M, Kleger A, Neesse A, Hampe J, Ellrichmann M, Ruckert F, Strauss P, Arlt A, Ellenrieder V, Gress TM, Hartwig W, Klar E, Mossner J, Post S, Schmid RM, Seufferlein T, Siech M, Werner J, Will U, Algul H. Open Surgical versus Minimal Invasive Necrosectomy of the Pancreas-A Retrospective Multicenter Analysis of the German Pancreatitis Study Group. *PLoS one*. 2016;11(9):e0163651.
- 53 Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bruno MJ, Buskens E, Dejong CH, van Duijvendijk P, van Eijck CH, Fockens P, van Goor H, van Grevenstein WM, van der Harst E, Heisterkamp J, Hesselink EJ, Hofker S, Houdijk AP, Karsten T, Kruyt PM, van Laarhoven CJ, Laméris JS, van Leeuwen MS, Manusama ER, Molenaar IQ, Nieuwenhuijs VB, van Ramshorst B, Roos D, Rosman C, Schaapherder AF, van der Schelling GP, Timmer R, Verdonk RC, de Wit RJ, Gooszen HG, Besselink MG, van Santvoort HC. Superiority of Step-up Approach vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(4):1016-1026.
- 54 Bakker OJ, Van Santvoort HC, Van Brunshot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, van Eijck CH, Fockens P, Hazebroek EJ, Nijmeijer RM, Poley J-W, van Ramshorst B, Vleggaar FP, Boermeister MA, Gooszen HG, Weusten BL, Timmer R. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(10):1053-1061.
- 55 van Brunshot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bouwense SA, Bruno MJ, Cappendijk VC, Consten EC, Dejong CH, van Eijck CH, Erkelens WG, van Goor H, van Grevenstein WMU, Haveman JW, Hofker SH, Jansen JM, Laméris JS, van Lienden KP, Meijssen MA, Mulder CJ, Nieuwenhuijs VB, Poley JW, Quispel R, de Ridder RJ, Römkens TE, Scheepers JJ, Schepers NJ, Schwartz MP, Seerden T, Spanier BWM, Straathof JWA, Strijker M, Timmer R, Venneman NG, Vleggaar FP, Voermans RP, Witteman BJ, Gooszen HG, Dijkgraaf MG, Fockens P. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising

- pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* (London, England). 2018;391(10115):51-58.
- 56 Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, Sutton B, Hasan MK, Navaneethan U, Feranec N, Wilcox CM, Tharian B, Hawes RH, Varadarajulu S. An Endoscopic Transluminal Approach, Compared With Minimally Invasive Surgery, Reduces Complications and Costs for Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(4):1027-1040.e1023.
- 57 Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J, Sutton R, Neoptolemos JP. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Annals of surgery*. 2010;251(5):787-793.
- 58 van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, Besselink MG, Baron TH, Beger HG, Boermeester MA, Bollen TL, Bruno MJ, Carter R, French JJ, Coelho D, Dahl B, Dijkgraaf MG, Doctor N, Fagenholz PJ, Farkas G, Castillo CFD, Fockens P, Freeman ML, Gardner TB, Goor HV, Gooszen HG, Hannink G, Lochan R, McKay CJ, Neoptolemos JP, Oláh A, Parks RW, Peev MP, Raraty M, Rau B, Rösch T, Rovers M, Seifert H, Siriwardena AK, Horvath KD, van Santvoort HC. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut*. 2018;67(4):697-706.
- 59 Melman L, Azar R, Beddow K, Brunt LM, Halpin VJ, Eagon JC, Frisella MM, Edmundowicz S, Jonnalagadda S, Matthews BD. Primary and overall success rates for clinical outcomes after laparoscopic, endoscopic, and open pancreatic cystgastrostomy for pancreatic pseudocysts. *Surgical endoscopy*. 2009;23(2):267-271.
- 60 Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, Raraty MG, Polydoros F, Evans JC, Smart HL, Yagati-Satchidanand R, Garry JM, Whelan PA, Hughes FE, Sutton R, Neoptolemos JP. Outcomes From Minimal Access Retroperitoneal and Open Pancreatic Necrosectomy in 394 Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Annals of surgery*. 2016;263(5):992-1001.
- 61 Biery DR, Marks JD, Schapera A, Autry M, Schlobohm RM, Katz JA. Factors affecting perioperative pulmonary function in acute respiratory failure. *Chest*. 1990;98(6):1455-1462.
- 62 Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, Lawrence VA, Smetana GW, Weiss K, Owens DK, Aronson M, Barry P, Casey DE, Jr., Cross JT, Jr., Fitterman N, Sherif KD, Weiss KB. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing

- noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2006;144(8):575-580.
- 63 Nassar TI, Qunibi WY. AKI Associated with Acute Pancreatitis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2019;14(7):1106-1115.
- 64 Cirocchi R, Trastulli S, Desiderio J, Boselli C, Parisi A, Noya G, Falconi M. Minimally invasive necrosectomy versus conventional surgery in the treatment of infected pancreatic necrosis: a systematic review and a meta-analysis of comparative studies. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2013;23(1):8-20.
- 65 Huang W, de la Iglesia-García D, Baston-Rey I, Calviño-Suarez C, Lariño-Noia J, Iglesias-García J, Shi N, Zhang X, Cai W, Deng L, Moore D, Singh VK, Xia Q, Windsor JA, Domínguez-Muñoz JE, Sutton R. Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive diseases and sciences*. 2019;64(7):1985-2005.
- 66 Connor S, Alexakis N, Raraty MG, Ghaneh P, Evans J, Hughes M, Garvey CJ, Sutton R, Neoptolemos JP. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery*. 2005;137(5):499-505.
- 67 van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Lameris JS, Kruijt PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(16):1491-1502.

11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Svenja Schönauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich von Kurz- und Langzeitfolgen der akut nekrotisierenden Pankreatitis nach chirurgischer oder endoskopischer Nekrosektomie/ Comparison of short- and long-term effects of the acute necrotizing pancreatitis after surgical or endoscopic necrosectomy“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, ohne deren Unterstützung die Durchführung und Fertigstellung dieser Promotion nicht möglich gewesen wäre. Zunächst möchte ich Herrn PD Dr. med. Thomas Malinka für die Bereitstellung des interessanten Themas, den konstruktiven Austausch und die Betreuung danken. Der Wegbereiter dieser Arbeit, Herr Dr. med. Christian Jürgensen, war in allen Phasen der Promotion eine wichtige Unterstützung und geduldiger Ansprechpartner. Besonders dankbar bin ich, dass er neben der fachlichen Betreuung auch die Einblicke in den klinischen Alltag ermöglicht hat. Meinen herzlichen Dank möchte ich auch Frau Dr. Lea Timmermann aussprechen. Neben Ihrer positiven und fachlich versierten Art ist ihr ein besonderes Talent zuteil, in den wichtigen Momenten genau die richtigen Worte zu finden.

Dieser Weg wäre ohne meine Eltern und Großeltern, die mich unentwegt zum akademischen Werdegang ermutigt haben, nicht möglich gewesen. Ich möchte ihnen von Herzen für die bedingungslose Unterstützung danken. Abschließende dankbare Worte möchte ich meinem Mann Axel Schönauer zukommen lassen, dafür dass er mich in allen Vorhaben unterstützt.

14 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Schönauer, Svenja
Emailadresse: svenja.schoenauer@charite.de
Matrikelnummer: 215523
PromotionsbetreuerIn: Herr PD Dr. med. Thomas Malinka
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Chirurgie, CVK

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Svenja Schönauer* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 21.5.2021
- Termin 2: 2.06.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskription durch Angabe des Medians mit den Grenzen des Interquartilsbereiches.
- Kaplan Meier Kurven, Breslow-Test, Sterberaten nach X Tagen mit 95%Konfidenzintervall.
- Bitte explizit in den Methoden schreiben, dass alle Auswertungen rein explorativ sind und die p-Werte entsprechend keinen konfirmatorischen Charakter haben, und dass keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen wurde. Interpretation der Ergebnisse entsprechend vorsichtig diskutieren.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 7.6. 2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Dr. rer.nat. Sophie K.Piper



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel